INTRODUZIONE E PRIMI TRE CAPITOLI DEL TESTO

ISBN 88 481 0575 0

Tecniche Nuove, Milano, 1998.

In copertina: una porzione del frattale "*Lambda"*, ottenuto col programma *Winfract*. Nella geometria frattale la bellezza si esprime per la stretta relazione tra ordine e varietà delle forme, per l'autosomiglianza su diverse scale ("il tutto nel frammento") e, probabilmente, per la somiglianza con oggetti e fenomeni naturali.

Pubblicazione eseguita

con l'egida dell'Università di Verona

INDICE

“Bisogna mettersi in cammino di buon animo,
liberarsi della cieca tecnologia,
realizzare,
nella loro complessità e ricchezza,
tutte le nostre potenzialità”

Alexis Carrel
Nobel per la Medicina (1912)
(In: *L’Uomo, Questo Sconosciuto*)

Presentazione

Questo libro riporta studi e ricerche compiuti negli ultimi dieci anni da me e dal mio gruppo, inseriti in un quadro generale che tratta molti temi di attualità nella ricerca biologica e medica. Mentre all’inizio i diversi filoni dei miei studi si sviluppavano in modo separato, si sono poi messi in evidenza molti collegamenti inaspettati ed interessanti. Ho deciso quindi di raccogliere il materiale scientifico e le varie idee, secondo un filo conduttore unico, che mi è parso opportuno chiamare con un nome che si riferisce alla scienza della “*biodinamica*”, vale a dire lo studio delle *dinamiche della vita* e delle sue manifestazioni patologiche. La biodinamica si occupa di quei complessi ed ancora per buona parte misteriosi processi di continua trasformazione dell’essere vivente, visto come sistema individuale ed allo stesso tempo connesso col suo ambiente. Questi processi garantiscono il potere di guarigione e di riparazione dell’organismo, ma essi stessi, quando non ben funzionanti, possono divenire importanti meccanismi di danno e di patologia.

La comprensione e la guida dei sistemi di guarigione è forse la massima aspirazione della medicina: ecco perché la biodinamica non è solo una scienza teorica ma, inevitabilmente, tende ad influire sui metodi di osservazione, di ragionamento clinico e di terapia, secondo una prospettiva che chiameremo “*medicina integrata*” per la vastità dei suoi orizzonti scientifici e antropologici, che qui saranno presentati. Le problematiche scientifiche poste dalla medicina biodinamica si intrecciano, infatti, con le teorie proposte da alcune tradizioni mediche, le quali hanno sviluppato da secoli concezioni dinamiche dell’uomo (vedi il concetto di energia - il “*Ch’i*” - dei cinesi, l’antica “*forza vitale*” di Hahnemann, o la “*vis medicatrix naturae*” di Ippocrate). Tali tradizioni oggi sono rivalutate, anche in ambito scientifico, come possibili stimoli ad affrontare le nuove sfide poste alla medicina dalle mutate condizioni di vita e dalle nuove patologie.

Negli ultimi anni, presso l’Università di Verona, si è sviluppato un gruppo di ricerca interistituto, che si occupa di vari aspetti di queste problematiche a livello teorico e

sperimentale, in collaborazione con medici operanti sul territorio e con altri gruppi internazionali. Con questi collaboratori e colleghi, ho pubblicato vari lavori scientifici e libri, di cui alcune parti saranno qui riprese, aggiornandole con più recenti scoperte e nuovi modelli fisiopatologici. Inoltre, in questo lavoro ho riassunto anche molto materiale di lezioni, conferenze e comunicazioni a congressi, che ho tenuto negli ultimi anni.

Quando ho finito di stendere il manoscritto, sono stato colto dal forte dubbio se fosse opportuno darlo alle stampe: da una parte vi era la positiva sorpresa di vedere che le cose "stavano assieme" e che il prodotto era efficace e degno d'interesse come tentativo di sintesi; dall'altra avevo (ed ho) la netta convinzione che il lavoro fosse insufficiente e lacunoso in molti punti, soprattutto nell'analisi delle possibili applicazioni pratiche (terza parte). La prima riflessione mi spingeva a divulgarne il contenuto, la seconda a proseguire le verifiche sperimentali ed a completare le parti mancanti. Ha prevalso la decisione di pubblicare, anche per l'incoraggiamento di coloro che hanno letto la prima versione. Ho pensato, quindi, di presentare la materia con un intento introduttivo piuttosto che enciclopedico, come un lavoro denso ma agile piuttosto che come un trattato.

Il libro non fornisce risposte certe o "istruzioni per l'uso". Esso si sviluppa lungo una doppia frontiera: quella tra sistemi medici di diversa estrazione e quella tra conoscenze presenti e ricerche future. Sono due frontiere frastagliate e complesse, dove più che trovare certezze si esplorano le incertezze. D'altra parte, imparare a "convivere" con l'incertezza diventa oggi una necessità in molte discipline scientifiche ed in molti altri campi del pensiero umano: il XX secolo non si è distinto solo per la conoscenza di meccanismi sempre più precisi, ma ha pure scoperto il principio d'indeterminazione e la teoria del caos, con i limiti invalicabili per l'analisi degli oggetti e per la previsione dei fenomeni. Questa nuova "conoscenza del limite" non è un regresso, ma un avanzamento verso una visione più realistica della scienza, della medicina e della cultura.

Il libro è rivolto agli appassionati di medicina integrata, oggi sempre più numerosi, e soprattutto ai giovani medici ed agli studenti di medicina. Spero che qui si possa attingere ad un bagaglio di strumenti concettuali e metodologici adeguato per affrontare le grandi sfide della complessità del vivente e delle sue patologie. Siamo in un periodo in cui la straordinaria comprensione scientifica dei meccanismi fisiopatologici ci fa avvertire ancora più acutamente la difficoltà di applicare tali conoscenze in modo adeguato alla prevenzione, diagnosi e cura delle malattie con cui ci confrontiamo ogni giorno. Ed in questa discrepanza tra teoria e pratica si rivela il limite della medicina di fronte a molte comuni patologie. Questo libro vuole aiutare a conoscere meglio tale limite, per cercare di superarlo.

Ringraziamenti

Sono molto grato a tutti i collaboratori che mi hanno aiutato nel lavoro di ricerca e nella preparazione di questo testo. Tra gli allievi e i colleghi del gruppo di ricerca veronese hanno fornito rilevanti contributi: Giuseppe Andrioli, Salvatore Chirumbolo, Giuseppe Lippi, Sabrina Lussignoli, Claudio Mansoldo, Giovanni Scolaro[1], Marialucia Semizzi, Andrea Signorini, Francesco Vella. Un sostegno fondamentale a tutto il nostro lavoro è stato offerto da Mario Zatti, che ringrazio sentitamente.

---

[1] + il 16/2/93.

Tra i colleghi di altri gruppi, che hanno contribuito con idee, consigli e materiali bibliografici, vorrei citare anche Umberto Bartocci, Francesco Borghini, Bruno Brigo, Maurizio Castellini, Anita Conforti, Emilio Del Giudice, Emilio Dido, Carlo Dri, Wayne Jonas, Michael Kofler, Maurizio Italiano, Clara Lechi, Gábor Lednyizcky, Stefano Marcelli, Riccardo Ortolani, Pietro Piovesan, Giuliano Preparata, Giuliana Rapacioli, Maria Cristina Serra, Lucio Sotte, Dana Ullman, Roeland van Wijk. Anche la collaborazione con Clara Lechi, Giuseppina Benoni e Lisa Bambara mi è stata molto utile. Ringrazio infine Mario Umberto Dianzani per le critiche al primo manoscritto. Resta inteso che mentre a questi colleghi va il merito di avermi aiutato scientificamente e, talvolta, confortato nelle difficoltà dell'impresa, la paternità delle idee qui presentate e la responsabilità di eventuali errori rimangono tutte a mio carico.

Il lavoro sperimentale del mio gruppo non sarebbe stato possibile senza il sostegno di Università di Verona, CNR, Banca Popolare di Verona, delle ditte Guna, Heel, Sifra, Boiron, Omeopiacenza, Kent Homeopathic/IDEAnet, Tekav e dell'Associazione "Giovanni Scolaro" per la Medicina Integrata.

Paolo Bellavite

INTRODUZIONE

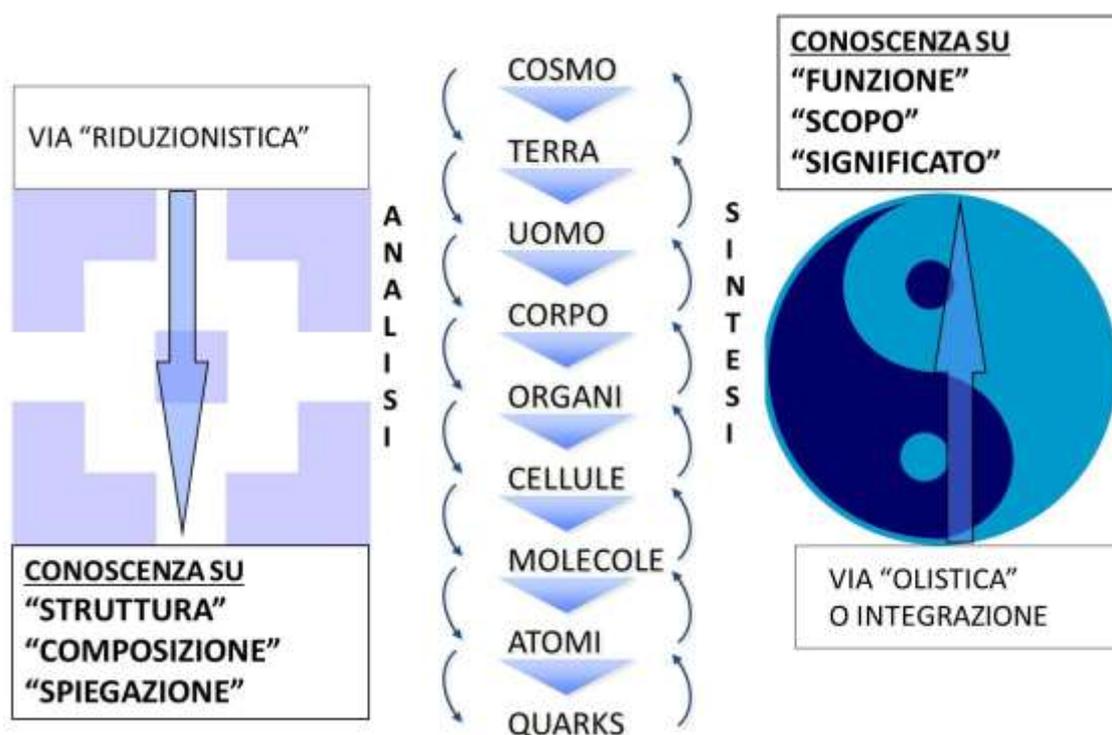
"L'avvenire della medicina è subordinato al concetto di uomo,
la sua grandezza dipende dalla ricchezza di questo concetto"
A. Carrel

Nel campo delle scienze mediche, il passaggio tra il XX e il XXI secolo è segnato da una profonda revisione del sapere e della prassi terapeutica. Se da una parte le strabilianti conquiste biotecnologiche sembrano offrire ancora grandi potenzialità di sviluppo, dall'altra una crisi più profonda, di tipo culturale, socioeconomico e storico pare investire i fondamenti stessi della medicina ed il modo con cui essa viene vista dai pazienti e praticata dai medici.

Se si guarda al progresso della ricerca in medicina nel corso degli ultimi decenni e fino ai giorni nostri si vede chiaramente che essa ha largamente privilegiato l'analisi, trascurando molto il lavoro di *integrazione* delle conoscenze acquisite sui vari piani della realtà biologica e psicologica dell'uomo e la messa a punto di metodi adeguati a questo scopo. Solo in tempi recenti si assiste ad un'inversione di tendenza, documentata dalla nascita di nuove discipline che integrano diverse specializzazioni, come la neuroimmunologia, la psicobiologia, la biofisica, la bioetica.

La figura 1 riassume queste due grandi tendenze della ricerca, che vanno dall'universale/complesso al particolare/semplice (via riduzionistica o analitica) o viceversa (via olistica o dell'integrazione). La prima delle due vie, quella di gran lunga più seguita, consente di pervenire a "spiegazioni" sul "come sono fatte le cose", andando alla scoperta dei dettagli morfologici e strutturali della materia. La seconda via parte dalla constatazione che gli elementi di cui è costituita la materia - a tutti i livelli, ma soprattutto nel mondo degli esseri viventi - "stanno insieme" ed interagiscono, dando luogo a sistemi che rappresentano in sé qualcosa in più della somma delle loro parti. Questo "qualcosa in più" è il significato e lo scopo dello stare assieme, del cooperare dei vari elementi, che si ritrova nel percorso evolutivo della materia da forme semplici a organismi sempre più complessi.

Seguire il percorso olistico è molto difficile per lo scienziato moderno, perché nella storia del pensiero scientifico occidentale è stata sempre privilegiata la via riduzionistica. Probabilmente solo l'incontro di diverse tradizioni culturali, patrimonio millenario del pensiero umano, può facilitare ed aiutare il ristabilirsi di un equilibrio tra le due, altrettanto importanti, vie della ricerca scientifica.

Figura 1. Le due vie della ricerca scientifica.

Lo sviluppo della medicina nel senso dell'*integrazione* delle conoscenze e delle metodologie, così come qui delineata, non richiede solo un progresso tecnico-scientifico, ma anche una disposizione etico-antropologica di tipo diverso rispetto a quella oggi più diffusa. È interessante, a questo proposito, la definizione di *uomo* data da A. Carrel[2], uno dei primi scienziati che avvertirono acutamente il bisogno di un'integrazione tra scienza e discipline umanistiche: "*L'uomo è un tutto indivisibile, che si manifesta con delle attività fisico-chimiche, fisiologiche e psicologiche*" [Carrel, 1935]. Egli, nella sua grande opera programmatica e in qualche modo precorritrice degli attuali sviluppi "*L'uomo, questo sconosciuto*", così scriveva: "*La medicina, anziché limitare l'uomo a certi suoi aspetti, deve abbracciarlo tutto quanto, cogliendo il corpo e lo spirito nell'unità della loro realtà. Supererà le astrazioni che l'anatomia, la fisiologia, la pedagogia, la sociologia considerano rispettivamente come equivalenti all'individuo. In effetti, l'uomo è solo quello che l'osservazione ci rivela di lui. Ci appare come un corpo composto di tessuti, di organi e di umori. Questo corpo manifesta certe attività che noi distinguiamo arbitrariamente in fisiologiche e mentali. (...). Fin qui, ci siamo studiati solo di procurarci concetti frammentari. La nostra analisi ha cominciato prima di tutto con lo spezzare la continuità dell'uomo e dell'ambiente cosmico e sociale. Poi ha separato l'anima dal corpo. Il corpo è*

[2] *Alexis Carrel* (1873-1944) fu pioniere dei trapianti d'organo e delle colture cellulari, argomenti per cui fu insignito nel 1912 del premio Nobel per la Medicina. Nel riconoscere il contributo di Carrel allo sviluppo della medicina olistica e integrata si è scelto di citare questo autore in varie parti del testo.

stato diviso in organi, cellule e liquidi ed in questo processo di dissezione, lo spirito è svanito. Così sono molte le scienze che hanno ognuna per tema un aspetto isolato dell'uomo. Noi le chiamiamo sociologia, storia, pedagogia, fisiologia, ecc. Ma l'uomo è molto di più che la somma di questi dati analitici. Conviene quindi considerarlo nelle sue parti e nel suo insieme, in quanto nell'ambiente cosmico economico e psicologico reagisce come unità, e non come molteplicità". Nella stessa opera si trovano altri passi significativi, come il seguente: "*L'uomo ammalato è stato diviso in più regioni, ognuna delle quali ha il suo specialista. Costui si consacra allo studio di una parte minuscola del corpo, ma in questo modo egli rimane tanto ignorante del rimanente che non può conoscere alla perfezione neppure questa parte*"[Carrel, 1935]. Fra l'altro, è degno di nota che Carrel curò anche l'edizione di un libro sulla medicina integrata [Carrel, 1945].

Si tratta di una questione non nuova nel mondo scientifico, sollevata già da C. Bernard[3] verso la fine del secolo scorso. Dalla sua opera capitale, l'"*Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*", si può citare questo passo significativo: "*Il fisiologo ed il medico non devono mai dimenticare che l'essere vivente costituisce un organismo e rappresenta un'individualità. Il fisico ed il chimico studiano i corpi ed i fenomeni isolatamente e di per se stessi, senza doverli mettere in rapporto col resto della natura. Il fisiologo invece, trovandosi al di fuori dell'organismo animale che vede nel suo insieme, deve tenere conto dell'armonia di questo insieme proprio mentre cerca di penetrare nell'interno di esso per comprendere il meccanismo di ognuna delle sue parti. Ne deriva che mentre il fisico ed il chimico possono respingere ogni idea di finalismo nei fatti osservati, il fisiologo deve riconoscere una finalità armonica e prestabilita nei corpi organizzati in cui tutte le manifestazioni sono connesse fra loro e dipendono reciprocamente l'una dall'altra. Si ricordi perciò che l'organismo vivente viene decomposto nelle sue diverse parti solo per rendere più facile l'analisi sperimentale, non perché quelle parti possano funzionare separatamente l'una dall'altra*" [Bernard, 1973]. Quindi è proprio il "fisiologo", colui che studia la natura dell'essere vivente, che si pone il problema della complessità, dell'integrazione e della finalità, che è come chiedersi il senso delle forme e dei comportamenti particolari in relazione al soggetto nel suo insieme.

Nessuno oggi nega il fatto che quando si cura una malattia si deve prima di tutto inquadrare la realtà di tutto il paziente. Una malattia ha molteplici dimensioni, che vanno dall'atomo alla società intera (vedi figura 2) ed ogni dimensione richiede un metodo di indagine adeguato.

Questo enunciato è senza dubbio accettato teoricamente da ogni tipo di approccio medico, ma poi nella pratica una logica di tipo globale nell'affronto delle malattie è difficile da applicare. Nonostante le buone intenzioni, il medico è costretto spesso, nell'atto diagnostico e terapeutico, a scindere il processo patologico attuale dall'organismo ospite ed a concentrare tutta l'attenzione e la terapia sull'organo, sulla cellula o sulla molecola.

---

[3] Claude Bernard (1813-1878). Grande fisiologo parigino, autore di importanti ricerche sul sistema nervoso, la termoregolazione e l'anestesia. Il rigore scientifico e sperimentale che ispirò la sua opera divenne un fondamento della moderna medicina.

Figura 2. Diversi livelli con cui si può descrivere un processo patologico (in questo caso è raffigurato come esempio l'AIDS.

Anche se questo procedimento in molti casi si rivela immediatamente efficace, in altri casi non è risolutivo e soprattutto non attua una terapia completa, perché non riesce a influire su tutti i livelli del disequilibrio che ha portato alla malattia e ne modula l'evoluzione.

Noi vediamo persone colpite da polmonite, diabete, cancro, arteriosclerosi e siamo così abituati a ragionare in termini statici anziché dinamici che siamo portati a costruire nella nostra mente delle astrazioni che chiamiamo malattie. Ciò pare molto efficace secondo il procedimento clinico tradizionale, perché data una malattia, dovremmo avere una prognosi e una terapia. Tuttavia, questo modo di ragionare si dimostra ben presto inadeguato se rivolgiamo la nostra attenzione alla persona portatrice di quelle che chiamiamo malattie e ci chiediamo cosa stia succedendo in quell'organismo che si è allontanato dallo stato di salute. Ci accorgiamo che di solito la malattia rappresenta *l'adattamento* dell'organismo a uno o più agenti patogeni, o persino la *distruzione progressiva* dell'organismo da parte dell'agente patogeno e dei processi concatenati che esso ha scatenato. "Adattamento" e "distruzione" prendono la forma dell'individuo che li subisce ed il ritmo del suo sistema interno, sono profondamente influenzati dalla sua reattività, anzi, sono inseparabili dalla sua reattività. Infatti, se spesso la causa iniziante o scatenante è esogena, gran parte dei meccanismi patogenetici sono *endogeni*, dipendenti dall'ospite e la stessa causa produce effetti diversissimi in diversi individui. La malattia è un affare personale, che assume l'aspetto dell'individuo.

Sarebbe tuttavia impossibile costruire una scienza accumulando esperienze individuali ed

è stato quindi necessario classificare e semplificare i quadri patologici: è nata in tal modo la malattia e la sua scienza (patologia medica) con i suoi trattati. Purtroppo per comodità o facilità, spesso ci si limita ai trattati, non comprendendo che essi contengono solo una parte delle conoscenze, quelle derivate, appunto, dal processo di classificazione che, di per sé, deve essere di semplificazione.

Molti oggi concordano che si dovrebbe curare l'uomo prima della malattia, perché spesso la malattia non è che l'ultima espressione di un disordine globale e profondo. Per raggiungere questo scopo ideale, quasi utopistico, attualmente ancora mancano sia i mezzi "diagnostici" che quelli terapeutici. Il nuovo approccio fornito dalla medicina biodinamica è certamente uno strumento utile per venire incontro a questo problema ed a questo obiettivo. Esso è fondamentalmente un modo di vedere l'uomo e le sue patologie, nella loro organizzazione spazio-temporale, in modo da cogliere gli elementi essenziali che spesso possono determinare la "scelta" tra salute e malattia e solo individuando i quali è possibile fare una terapia logica ed adeguata. La biodinamica si configura, quindi, come una nuova area della medicina, che si affianca, senza contrastarla, alla clinica convenzionale, o meglio occupa una posizione "pre-clinica", nel senso che studia le modificazioni che precorrono o sottostanno all'insorgenza delle malattie.

La dinamica dell'essere vivente

Nell'ambito delle scienze mediche si è sviluppata un'ampia serie di discipline "bio-logiche": biochimica, biofisica, biologia molecolare, bioenergetica, biostatistica, biogenetica, biopsicologia, bioetica, ecc. Questa multiformità di approcci alla natura dell'essere vivente è evidentemente dovuta alla complessità delle sue manifestazioni e delle parti in cui può essere analizzato. D'altra parte, è altrettanto evidente che nessun approccio può dirsi esclusivo e separato dagli altri, condividendo l'interesse per lo stesso oggetto che integra vari livelli (fisico, chimico, cellulare, organico, mentale, spirituale) in un *unicum* anatomico e funzionale.

All'interno di questa unitarietà di fondo, esiste il problema di comprendere le interrelazioni tra i vari livelli di descrizione dell'essere vivente e, soprattutto, le continue e dinamiche modificazioni che avvengono nel sistema vivente come organismo capace di adattamento e di reattività. Tali modificazioni sono indotte da vari tipi di stress - chimico, fisico, batterico, ambientale, psicologico e così via - e, se non propriamente comprese e corrette, possono concorrere all'insorgenza ed allo sviluppo delle malattie. Lo studio di queste problematiche e la ricerca di mezzi diagnostici e terapeutici adeguati a tale livello della patologia è il compito della medicina biodinamica. Si tratta quindi di un certo "punto di vista" sulla realtà fisiologica e patologica, che ha notevole importanza sia a livello di conoscenze di base, sia per l'impostazione di un ragionamento clinico (diagnostico e terapeutico) efficace.

La *biodinamica* è lo studio delle dinamiche interne ed esterne dell'essere vivente, dell'organismo visto come sistema integrato ed aperto. Le sue basi teoriche e sperimentali poggiano sullo studio dei sistemi dinamici in modelli logico-matematici, sulle acquisizioni della fisiologia e della biochimica, sulla biofisica e l'elettromagnetismo, sulla patologia generale e la biologia molecolare, ma anche sui grandi filoni storici in cui la dinamica dell'essere vivente è stata posta alla base delle metodologie diagnostiche e terapeutiche:

medicine orientali, tradizioni fitoterapeutiche e omeopatiche. Non si tratta quindi di una nuova disciplina nel senso che porta un diverso bagaglio di acquisizioni in singoli settori, quanto, piuttosto, di una disciplina “a ponte” o, come oggi si dice, “trasversale”. Per questo, essa deve necessariamente rivelarsi utile a qualsiasi medico che voglia riscoprire ed approfondire le basi e le ragioni della sua difficile ma entusiasmante professione.

Questo modo di considerare la salute e la malattia non sostituisce la medicina clinica, praticata in modo più convenzionale e consolidato, in quanto si rivolge ad una fase “pre-clinica” o “sub-clinica” rispetto alla persona portatrice di problemi di adattamento e, nel malato già affetto da precise patologie, si interessa dei disordini funzionali, regolabili e spesso reversibili che sono sempre presenti anche nelle malattie espresse in modo definito. Si potrebbe sostenere che la biodinamica occupa, nella medicina, l’ampio spazio esistente tra la prevenzione (igiene) e la clinica moderna, altamente tecnologizzata, che si pratica nel nostro sistema sanitario.

Traccia dell’opera

Il testo è diviso in tre parti: la prima fornisce un approfondito quadro dei temi riguardanti la nuova scienza della biodinamica, mettendo a fuoco innanzi tutto i concetti di *omeostasi* e *omeodinamica*[4], su cui si basa tutto il ragionamento successivo. L’omeostasi, vista non come equilibrio stazionario bensì come disequilibrio controllato, ha le sue leggi, tra cui è indispensabile collocare anche quelle che regolano i fenomeni caotici. Ordine e disordine sono due facce della stessa regola fondamentale degli esseri viventi, la retroazione o meglio l’autorganizzazione delle reti multiple ed incrociate. Addentrandoci nello studio di questi meccanismi, si userà anche il linguaggio della logica, della matematica e della geometria, ma con un livello di approfondimento non specialistico, servendoci di questi strumenti quel tanto che basta per illustrare in modo chiaro ed analogico, le “leggi” della dinamica del vivente. Ciò che è scritto in linguaggio matematico è per sua natura molto credibile ed attendibile: in un campo dove la complessità è il tema dominante, non è di poca importanza disporre di punti fermi su cui appoggiarsi per proseguire l’indagine.

L’omeostasi fisiologica non solo è basata sull’interazione di componenti chimiche, nozione più consolidata dopo il grande sviluppo della medicina in senso molecolare, bensì partecipa di fini regolazioni che seguono meccanismi fisici: in questo campo, ci si soffermerà più in particolare sull’elettromagnetismo e sulle nuove vedute a proposito della biofisica dell’acqua.

La seconda parte è dedicata all’approfondimento delle dinamiche delle malattie, senza scendere in descrizioni anatomopatologiche o cliniche, ma attenendosi ad una prospettiva più generale, cercando di scoprire le “leggi del disordine”. Ecco perché si tornerà a parlare di caos, effetti inversi, non-linearità. Una particolare attenzione sarà riservata all’infiammazione, processo fisiopatologico che è la chiave di volta dei sistemi di difesa e di riparazione endogeni ma che, se mal funzionante o mal regolata per interventi farmacologici

---

[4] Il termine più usato per descrivere gli equilibri biologici e fisiologici è quello di “omeostasi”, ma in questo testo si è preferito utilizzare prevalentemente quello di “omeodinamica”, per sottolineare il fatto che tali equilibri non sono mai fissi e stabili, bensì in continuo mutamento. I due termini sono comunque sinonimi.

inadeguati o per sovraccarico di stress di vario tipo, può divenire un importante meccanismo di patologia. La medicina biodinamica si interessa proprio di quel sottile e spesso frastagliato confine che segna la separazione tra il normale ed il patologico.

La biodinamica non ha solo un compito teorico e culturale ma, ponendo le basi di un nuovo concetto di malattia, si propone di mettere in atto le strategie di un nuovo ed efficace metodo clinico. Ad una certa concezione patologica si lega indiscutibilmente una certa metodologia diagnostica e terapeutica. Per questo, nella terza parte del testo si presenteranno in modo sintetico alcune delle metodologie cliniche che paiono in maggiore coerenza con le teorie biodinamiche esposte. Sul piano riguardante la prassi medica, si tratta di rendere operativo il concetto, condiviso da tutti, che la metodologia clinica è tanto più efficace quanto più è in grado di integrare, in modo razionale e controllato, diverse e complementari metodologie diagnostiche e terapeutiche.

La progressiva acquisizione della consapevolezza della complessità del sistema vivente, della stretta integrazione tra livelli molecolari-organici-psichici e spirituali, dell'importanza dell'equilibrio uomo-ambiente e del precario confine tra stato di salute e malattia conduce la medicina, impostata secondo una prospettiva biodinamica, ad integrare conoscenze provenienti da molte branche specialistiche. L'applicazione clinica delle acquisizioni della biodinamica è quindi data dalla *medicina integrata*, che consiste essenzialmente nella costruzione di complessi modelli fisiopatologici e, di conseguenza, nel consiglio preventivo e terapeutico più aderente al disordine che affligge il paziente, visto nella sua globalità ed individualità. Non si tratta di "dimostrare" la superiorità di un metodo o di un altro, ma di partire dalla considerazione che nessun metodo può dirsi esclusivo e che, secondo le dinamiche del processo patologico, si possono presentare opzioni di diversa priorità e opzioni di integrazione di varie metodologie.

Considerando la vastità del campo di interesse della biodinamica, un libro come questo non può che rappresentare un'introduzione, una guida per chi volesse comprendere lo sviluppo della medicina moderna nel senso della complessità e dell'unitarietà, reagendo all'eccessiva settorializzazione cui spesso gli operatori sanitari sono costretti a sottostare. Partendo da un quadro unitario, è poi più facile approfondire, in modo che non può non essere analitico e specialistico, singoli aspetti teorici e singole branche applicative.

Le prime due parti del testo sono indiscutibilmente razionali e rigorosamente documentate, così che potrebbero essere utilizzate come un aggiornamento sulle più recenti teorie fisiopatologiche, rivisitate secondo la prospettiva offerta dalla scienza della complessità. La terza parte, invece, rappresenta un tentativo, nuovo nel suo genere, di confronto e di integrazione tra diverse metodologie terapeutiche, convenzionali e non-convenzionali. Perciò, essa si presta, indubbiamente, ad essere più criticabile sul piano scientifico. Al lettore il compito di valutare se questo tentativo di sintesi e di confronto sul piano operativo è valido e consistente o se risulta ancora prematuro e, forse, povero di ragioni e di strumenti. In ogni caso, anche all'interno della trattazione di argomenti sulla cui scientificità è lecito nutrire dei dubbi, si è cercato di seguire un approccio razionale e di fondare le affermazioni con dei dati di fatto empirici. Dalle medicine complementari la scienza della biodinamica cerca di recuperare gli aspetti di fine analisi anamnestica, di attenta osservazione dei sintomi, parte delle metodiche diagnostiche tradizionali e moderne, parte del repertorio farmacologico basato su farmaci naturali in piccole dosi.

Qui si cercherà di fornire le chiavi interpretative di quei fini fenomeni fisiologici regolativi che, se deviati per varie ragioni dalla loro normale capacità di autoregolazione, preludono alla patologia. Tali "leggi del disordine" stanno alla base, in maniera maggiore o

minore, di tutte le patologie e quindi la loro comprensione sta alla base di qualsiasi possibile approccio terapeutico in medicina, sia che si privilegi un intervento chirurgico o l'uso di alte dosi di farmaci, sia che si opti per un approccio basato sulle medicine cosiddette "dolci" o "naturali". Il fatto di dovere per forza di cose attuare una scelta tra diverse metodiche terapeutiche implica di conoscerne comunque le ragioni di fondo e soprattutto non esime dal sapere che, comunque, ogni intervento possibile coglie solo una parte dei problemi che la persona malata porta con sé quando si presenta all'osservazione del medico.

Il libro non offre facili ricette, ma piste di riflessione e di approfondimento. Non offre soluzioni quantitative a problemi scientifici particolari (malattie d'organo, tumori, immunità, ecc.), ma indica la strada per cercarle, prefigurando in un certo senso anche i limiti del possibile. Per tali ragioni questo lavoro sarà di stimolo e di utilità per ogni medico che si ponga il problema di adeguare alle sfide poste dalle patologie attuali il proprio armamentario teorico ed operativo.

PARTE PRIMA

LA COMPLESSITÀ DEI SISTEMI VIVENTI

“*Fra le scienze della materia bruta e quelle degli esseri viventti vi è una singolare differenza*”
A. Carrel

1.

LA “FORZA VITALE”

Gli esseri viventi mostrano un comportamento dinamico e mutevole, pur conservando una certa stabilità per un certo tempo: ciò è evidente sia nel corso dello sviluppo (embriogenesi e maturazione anatomofunzionale) che nelle loro capacità di reintegrare la forma originale dopo un danno (guarigione).

Il fatto che si guarisca dalle malattie è una felice esperienza della vita di tutti i giorni: noi guariamo da una ferita, da un’influenza, da un raffreddore. Grazie a sofisticati sistemi biologici, dopo la maggior parte delle affezioni che colpiscono l’organismo per ragioni chimiche, fisiche o biologiche, lo stato di salute è restaurato, anche con poco o nessun aiuto medico. Questo stupefacente potere di guarigione dell’organismo ha portato gli antichi autori medici a concepire l’esistenza di una misteriosa “forza vitale”, che sarebbe ultimamente responsabile dei sottili e per lo più sconosciuti meccanismi biologici che regolano i processi interni e le reazioni allo stato di sollecitazione esterno.

Il concetto di “forza vitale” è presente in diverse forme e diverse tonalità in molti autori, tra cui Ippocrate. Un altro nome con cui questo antico autore aveva designato questa “forza” che vince la maggior parte delle stimolazioni morbose è “*vis medicalis naturae*”, da cui si deduce che gli antichi avevano intuito l’esistenza come di una “farmacia interiore”, che oggi è identificabile con la miriade di neuroormoni e di mediatori difensivi ed attivi secreti dalle cellule o generati nel plasma solubile. La considerazione per tale forza interna era così grande che il primo principio terapeutico di Ippocrate era, come è noto, “*primum non nocere*”.

Anche alla base di tutta la tradizionale medicina cinese è presente un concetto molto simile, quello del “*Ch’i*”, l’energia che pervade tutto il corpo, scorrendo ritmicamente e ciclicamente tra gli organi e gli apparati, in armonia con i cicli del cosmo e della natura. I meridiani dell’agopuntura altro non sarebbero che le vie preferenziali di questo flusso di energia vitale, in cui la corretta bilancia di forze contrapposte e bipolari (*Yin-Yang*) è responsabile del mantenimento della salute. Diminuzione o eccesso di energia vitale porterebbero allo squilibrio funzionale ed alla malattia organica. Sarà quindi cura del medico intervenire per regolare il flusso di energia mediante l’infissione di aghi in punti opportuni, rallentando o disperdendo quella eccessiva e stimolando quella ristagnante; egli poi userà farmaci e cibi “caldi” o “freddi”, sempre per modulare l’eccesso o reintegrare la carenza di energia vitale.

Nella medicina medievale troviamo l’imponente opera della monaca benedettina Ildegarda di Bingen (1098-1179) che, oltre a scrivere molte opere letterarie e religiose, svolse un’intensa attività di assistenza e cura ai malati, dispensando consigli dietetici,

scrivendo ricette erboristiche [Gronau, 1996; Pernoud, 1996][5]. Nelle sue opere naturalistiche e mediche, ogni terapia è concepita come un mezzo che aiuta a vivere come più piace a Dio, in armonia con la propria natura e con il cosmo. La natura contiene tutto ciò che serve all'organismo per essere sostenuto. Per Ildegarda, ogni cosa ha un'"*energia inerente*" che ella chiama "*viriditas*" (letteralmente, viridità o verdezza). La metafora nasce dal verde vegetale come simbolo e segno del fiorire e dell'esprimersi della vita. Quando la *viriditas* diminuisce, ecco che le creature diventano deboli fino a ripiegarsi su se stesse ed ammalarsi. Nell'ambito di una visione olistica, tipica del periodo medioevale, Ildegarda rivalutò la musica e la danza come aiuto al recupero dell'armonia dello spirito e del corpo. Ella usava anche pietre e cristalli nelle sue terapie: lo smeraldo rappresenta nel mondo minerale il concetto di forza vitale, perché è come se avesse assorbito il verde della natura, la sua *viriditas*.

Le concezioni vitalistiche rimasero in auge fino al diciannovesimo secolo. Una posizione di primo piano è occupata indubbiamente da C.F.S. Hahnemann (1755-1843). Nella sua principale opera, l'"*Organon*", si legge: "*Nella condizione di salute dell'uomo la spirituale Forza vitale (autocrazia), la "dynamis" che anima il corpo materiale (organismo), scorre senza ostacoli e mantiene tutte le parti in ammirevole ed attiva armonia, sia per quanto riguarda le sensazioni che le funzioni"* [Hahnemann, Organon of Medicine, ed. 1994, par. 9]. Il ragionamento procede con l'affermazione che la perturbazione di questo "principio dinamico interno" è responsabile della comparsa delle malattie, come viceversa "*la restitutio ad integrum del principio vitale presuppone necessariamente il ritorno alla salute di tutto l'organismo*" (par. 12). Sulle concezioni mediche di questo autore si tornerà nell'ultima parte del libro.

Ovviamente, il concetto di *forza vitale* ha suscitato molte discussioni in ambito scientifico, soprattutto perché si tratta di un'entità non facilmente definibile in termini operativi. Tuttavia, non si devono confondere le posizioni dovute allo stato delle conoscenze del tempo con un ricorso arbitrario a concetti metafisici. Parlare di forza vitale come qualcosa di misterioso era, per quei tempi, nient'altro che prendere atto delle capacità di difesa e di guarigione dell'organismo, senza poterne dare una spiegazione in termini di fisiologia o di immunologia.

Oggi la biologia (letteralmente, lo "studio della vita") ha accumulato una grande quantità di conoscenze riguardanti le componenti ed i meccanismi degli esseri viventi, dalle singole cellule agli organismi superiori, fino a sfiorare ormai la definizione scientifica delle funzioni cerebrali, per cui il concetto di forza vitale sembra obsoleto e, comunque, non necessario per la descrizione dei fenomeni biologici, inclusi i processi di guarigione. Anche se la parola "forza vitale" non è stata completamente cancellata dal vocabolario scientifico moderno, venendo ancora usata come sinonimo di "bioenergetica" [Harold, 1986], l'approccio vitalistico è stato ormai superato ed il medico moderno, orientato scientificamente, oggi considera il potere di guarigione naturale come una manifestazione dello sviluppo evolutivo delle funzioni omeodinamiche ed adattative delle cellule, dei tessuti e dei sistemi biochimici umorali. Una volta chiarito questo aspetto, che oggi appare quasi ovvio, si può continuare ad

---

[5] Recentemente è sorto a Milano un *Centro Studi St. Ildegarda*, che ha lo scopo di approfondire lo studio di tutti quei sistemi terapeutici che sono basati su una visione integrale dell'uomo. Tra l'altro, il Centro sta curando la traduzione in Italiano dei principali testi di Ildegarda di Bingen.

usare la metafora della forza vitale perché rende bene l'idea dell'insieme straordinario di proprietà dinamiche e organizzative che caratterizzano i sistemi viventi.

D'altra parte, se si vuole considerare la biologia e la medicina da diverse angolature, sia storiche che culturali, in modo da costruire un quadro ricco ed integrato (medicina cosiddetta "olistica"), un riferimento alle grandi tradizioni pre-scientifiche ed a quanto esse possono dire ancor oggi è quanto mai utile, sia sul piano teorico che operativo. Infatti, neppure l'approccio scientifico cosiddetto "riduzionistico" o "cartesiano" ha risolto tutti i problemi teorici e tecnici posti dalla biologia. Nonostante l'enorme sviluppo delle conoscenze di base, il nostro modo di descrivere il processo di guarigione naturale e le nostre capacità di orientarlo positivamente sono assolutamente non soddisfacenti, soprattutto se si considerano i problemi posti dalle malattie multifattoriali e degenerative. In questo campo, il contributo di diversi approcci terapeutici potrebbe rivelarsi fruttuoso, soprattutto se sostenuto da ricerche cliniche rigorose e controllate.

Chiaramente, un intero trattato non sarebbe sufficiente a descrivere esaurientemente i meccanismi della forza vitale e della guarigione, che sono oggetto di studio di interi settori delle moderne scienze biomediche che vanno dalla genetica alla biologia cellulare, dall'immunologia alla neurobiologia, dalla farmacologia molecolare all'endocrinologia.

In estrema sintesi, la reintegrazione dello stato di salute può essere descritta come l'esito dello sforzo concordato di molti sistemi di riparazione, di cui la tabella 1 porta solo qualche schematica esemplificazione.

Tabella 1. Alcuni meccanismi coinvolti nei processi di guarigione a diversi livelli della organizzazione biologica.

Meccanismi molecolari
Riparazione del DNA dopo una mutazione
Inattivazione delle tossine da anticorpi
Detossificazione dei radicali liberi
Auto-assemblaggio del collagene
Funzione detossificante del citocromo P450
Capacità tampone dei fluidi biologici
Azione delle "defensine" e del lisozima
Formazione di fibrina e fibrinolisi
Proteine da shock termico (chaperoni)
Meccanismi cellulari
Adesione e movimento dei leucociti
Espulsione di tossine
Omeostasi del calcio ione
Degradazione dell'acido nucleico virale
Rigenerazione della fibra nervosa
Fagocitosi
Uccisione di microbi
Riconoscimento e distruzione di tumori
Rimaneggiamento osseo
Meccanismi sistemici
Infiammazione
Immunità
Rigenerazione e rimodellamento d'organo
Emostasi
Risposta neuroendocrina allo stress
Rete delle citochine
Bilancia simpatico/parasimpatico
Regolazione della sete e dei fluidi
Pressione arteriosa

Purtroppo, la giusta reintegrazione della salute dopo una perturbazione o dopo una serie di concomitanti fattori patogeni non è sempre la norma. Un'ampia serie di agenti dannosi di vario tipo, interni ed esterni, errori della dieta o dello stile di vita, possono modificare permanentemente o progressivamente lo stato di salute della persona. Tra le varianti genetiche che predispongono al peggioramento o comunque all'errore biologico del sistema di guarigione vi sono fattori come le molecole HLA, i fattori della coagulazione, le proteine che fungono da precursori di depositi quali lipoproteine o amiloide, e così via. Tra i fattori endogeni di guarigione ve ne sono moltissimi che si comportano come armi a doppio taglio e, superata una certa soglia di concentrazione o in presenza di particolari sinergie con altri, si rivolgono contro l'organismo diventando essi stessi il principale elemento di danno (v. ad esempio i radicali liberi dell'ossigeno, le proteasi lisosomiali, i delicati equilibri del calcio ione nell'interno della cellula, e così via).

In breve, la forza vitale non è senza limiti e senza errori e perciò malattie croniche e persino progressive sono strettamente legate ad un suo perverso funzionamento. I risvolti patologici del malfunzionamento della forza vitale sono un motivo in più per cui lo studio della biodinamica si pone come una frontiera della medicina nel campo delle malattie complesse, potendo contribuire a spiegare fenomeni che altrimenti parrebbero solo come dei paradossi.

Studio analitico e sintetico

I fenomeni ed i meccanismi coinvolti nei processi che regolano l'essere vivente possono essere descritti essenzialmente secondo due metodi. Il primo, che potremo chiamare *analitico*, considera i fenomeni individualmente: ad esempio, si potrebbero indagare i cambiamenti molecolari che avvengono allorché un osso si rompe e, successivamente, allorché esso viene riparato con nuovo tessuto connettivo, poi cartilagineo, poi osseo; si potrebbe studiare e descrivere come un infarto guarisce, prima mediante un processo infiammatorio che rimuove il materiale necrotico, poi con formazione di una cicatrice fibrosa; si potrebbe osservare con minuzia di particolari come un leucocita ingerisce un batterio, quali enzimi produce per digerirlo, come elabora gli antigeni da presentare ad altri leucociti, e così via. In questi e molti altri processi di guarigione, un'ampia serie di trasformazioni molecolari, di cicli proliferativi cellulari, di modificazioni metaboliche e di variazioni ematochimiche vengono attivate in un modo specifico e (almeno inizialmente) finalizzato alla difesa ed all'integrità biologica.

Il secondo metodo, che si potrebbe definire *sintetico*, è quello di tentare di costruire modelli che colgano i principi fondamentali, la “logica” di tutto il complesso dei fenomeni osservati, cosicché del linguaggio dell'essere vivente si possa comprendere non solo il vocabolario (molecole, forze fisico-chimiche), ma anche la “grammatica” (regole di interazione a breve raggio) e pure la “sintassi” (interazioni e comunicazioni di tutto il sistema). Per esempio, si potrebbe osservare come la guarigione dopo un trauma o da un'infezione non è dovuta solo a fattori locali (coagulazione, chemiotassi, crescita di epiteli, ecc.), ma anche alla partecipazione *concordata* di tutti questi fattori, in modo che l'entità del loro intervento sia sufficiente per le necessità riparative ma non le ecceda ed in modo che i vari eventi abbiano un'opportuna sequenza temporale; inoltre, si potrebbe osservare che il buon funzionamento del processo non è garantito solo dal coordinamento in sede locale, ma

anche dalla "sorveglianza" di meccanismi gerarchicamente superiori di tipo generale, come l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene, la produzione di citochine[6] che informano tutto l'organismo di cosa sta succedendo nel tessuto colpito, cui si aggiungono cambiamenti nel metabolismo epatico, sintomi psichici e così via. Miliardi di cellule agiscono in concerto ed in modo finalizzato al fine di distruggere gli aggressori e di ristabilire lo stato di salute sia nella morfologia che nella funzione.

Ma anche all'interno di una singola cellula, miliardi di molecole e di organuli coordinatamente agiscono a produrre e consumare energia, ricevere e trasmettere segnali, costruire e demolire strutture al fine che la cellula possa funzionare in modo efficiente assieme agli altri milioni di cellule di quel certo tessuto. Per raggiungere questo tipo di coordinamento (ordine, coerenza), il legame tra fattori locali e fattori generali è istituito secondo molte linee di comunicazione, rappresentate da ormoni solubili e diffusibili, fibre nervose, citoscheletro, interazioni membrana-membrana e probabilmente anche segnali elettromagnetici [Del Giudice *et al.*, 1988a; Tsong, 1989; Walleczek, 1992; Adey, 1993; Ho *et al.*, 1994; Ho, 1996]. L'influenza reciproca di fattori sistemici e locali è di così grande importanza che uno stress psicologico può essere seguito da aumentata suscettibilità alle infezioni e un'infezione dentale può causare una seria depressione psichica.

Entrambe le vie di conoscenza dei fenomeni vitali, quella analitica e quella sintetica, sono importanti per descrivere l'essere vivente e, possibilmente, per influenzare in modo efficace i processi di guarigione, ma qui si darà più importanza alla seconda prospettiva, quella che si accentra sulla dinamica delle relazioni. Infatti, mentre l'approccio analitico è stato perseguito intensamente dalla ricerca biomedica avanzata e particolarmente dalla biologia molecolare negli ultimi decenni e rappresenta di gran lunga il principale corpo di insegnamento delle scuole mediche, la prospettiva sintetica e dinamica è stata molto trascurata e quindi, per le ragioni dette, merita di essere rivalutata.

Il problema topologico

Un ulteriore punto che si riconnette fondamentalmente all'approccio sintetico è il problema "*topologico*". Questo termine designa lo studio della posizione che la materia vivente prende nello spazio. L'analisi può dire moltissimo sulla *composizione* di una cellula o di un tessuto, ma dice poco a riguardo dei meccanismi di sviluppo e di restituzione della *forma* in un certo tessuto. Infatti quest'ultima dipende solo in parte dalla composizione, essendo influenzata dalla storia del tessuto stesso, da come è andato evolvendosi in modo dinamico nel tempo, partendo da una singola cellula ed arrivando ad un assemblaggio di un gran numero di tipi differenti di cellule con numerosissime interazioni reciproche. Il problema topologico è particolarmente sentito a livello delle funzioni cerebrali, perché esso riveste importanza tanto maggiore quanto più è complesso un organo o un tessuto. È perciò interessante riprendere, in estrema sintesi, alcuni aspetti di tale complessità del cervello:

a) *Gran numero di componenti*. La morfologia del cervello rivela che i neuroni (10 miliardi) sono connessi da un milione di miliardi di connessioni sinaptiche. Tale numero è

---

[6] *Citochine*: proteine con funzioni di segnale che le cellule producono in seguito a vari stimoli; l'argomento sarà sviluppato in seguito.

enormemente più grande di qualsiasi possibile informazione genetica, indicando che la struttura del cervello non è ultimamente determinata geneticamente (in altre parole, essa non è determinata ultimamente dai materiali di cui è fatta), ma piuttosto dall'interazione tra le potenzialità genetiche e le sollecitazioni ambientali. Le ramificazioni dendritiche che collegano vari neuroni si sovrappongono notevolmente (fino anche al 70%), così che non è possibile disegnare dei circuiti unici e precisamente definiti.

b) *Assenza di predeterminazione.* Esaminando la formazione del cervello, si vede che un preciso modo di connessione tra un neurone e l'altro, pre-specificato dall'inizio, è da escludersi. I neuroni, quando emettono i prolungamenti assonici non sanno dove inviarli, con quale altro neurone connettersi. In ogni individuo, persino in gemelli identici, i neuroni si ramificano in diversi modi. Non è pensabile che le connessioni siano specificate unicamente a livello molecolare (molecole di adesione), perché non esistono marcatori di membrana così specifici da dirigere un'architettura così complessa. Ciò è sostenuto da G. M. Edelman, scopritore delle molecole di adesione neurali e fondatore della topobiologia [Edelman, 1989; Edelman, 1993].

c) *Variabilità delle mappe.* Studiando il funzionamento di neuroni di aree cerebrali deputate a specifiche funzioni, si osserva che ogni individuo ha mappe diverse e che anche nello stesso individuo le mappe variano a seconda dell'esperienza, allargandosi, restringendosi ed anche spostandosi lateralmente. Nella stessa area, molti neuroni rimangono silenti anche quando la funzione è attiva, ed è impossibile predire quali neuroni saranno silenti e quali scaricheranno applicando un determinato stimolo.

d) *Fenomeni collettivi.* Le cellule della corteccia cerebrale sono organizzate in gruppi funzionalmente accoppiati: quando arriva uno stimolo alla corteccia, ad esempio uno stimolo luminoso proveniente dalla retina, molti neuroni sono attivati e scaricano impulsi, ma non in modo casuale, bensì in modo coordinato, con oscillazioni alla frequenza di circa 40 Hz. D'altra parte, la regolarità non è una costante: l'elettroencefalogramma rivela che nelle oscillazioni cerebrali è presente, come componente normale, una notevole caoticità [Freeman, 1991].

In sintesi, nel cervello sono rappresentate in modo emblematico tutte le caratteristiche della complessità: enorme *quantità* di informazioni, *reti*, comportamenti *collettivi*, fondamentale importanza della *forma*, *plasticità* evolutiva, *caos*.

La complessità non è ovvia

La parola *complessità* pare ovvia: chi può negare la complessità dei meccanismi di guarigione biologica e delle malattie? Tuttavia, essa è talmente ovvia che si rischia di darla per scontata, lasciare l'argomento sullo sfondo, come una possibile giustificazione della nostra ignoranza o incapacità pratica di esperire fino in fondo le possibilità di affrontare situazioni difficili e, a volta, apparentemente senza soluzioni. Dietro questa posizione, che considera la complessità come qualcosa di ovvio, c'è anche un equivoco: si pensa che la complessità derivi solo dall'aumento quantitativo di nozioni che si sono accumulate negli ultimi venti-trent'anni, aumento tale che nessuno oggi si sognerebbe di poter dire di dominare tutto lo scibile in medicina, forse neppure tutto lo scibile in una specialità. Tuttavia, come si vedrà, un comportamento complesso può determinarsi anche dall'interazione di poche componenti.

Nella storia della medicina, lo studio del corpo umano è proceduto dal macroscopico al microscopico, cominciando con il sezionarlo in diversi organi, poi - con lo sviluppo di nuovi strumenti - procedendo dagli organi alle cellule ed infine dalle cellule alle molecole: il paradigma della biologia molecolare è oggi di gran lunga prevalente nel modo con cui si analizzano e si interpretano i fenomeni biologici ed anche le patologie. L'aumento delle conoscenze biomediche che si è avuto negli ultimi due decenni grazie all'approccio molecolare ha fatto crescere ulteriormente anche la consapevolezza dell'estrema complessità dei sistemi viventi. L'uomo possiede circa 100,000 diversi geni e quindi, teoricamente, potrebbe essere considerato come una costruzione fatta con un gran numero di mattoni di circa 100,000 diversi tipi (considerando solo le proteine). In realtà, tali mattoni non sono mescolati a caso, ma sono *assemblati* tra loro in modo notevolmente coordinato e sono, inoltre, in continua rielaborazione per interazioni interne al sistema e con l'ambiente. A ciò si aggiunga l'accresciuta consapevolezza dell'esistenza di numerose differenze biologiche tra gli individui della stessa specie, che rendono difficile, a volte impossibile, stabilire i valori di normalità e prevedere l'esito di interventi regolatori esterni.

Tale modo di procedere delle conoscenze mediche, indubbiamente fecondo di risultati sperimentali, di tecnologie, di progressi terapeutici, non ha però "risolto" scientificamente la complessità, piuttosto l'ha documentata ad ogni livello dell'indagine. L'enorme aumento delle conoscenze fornite dalla diffusione delle tecniche di analisi della biologia molecolare non pare sufficiente a dominare la complessità dei problemi sottostanti a molte patologie, anche delle più correnti, dovute spesso a molteplici fattori individuali ed ambientali. Quanto più si indaga il sistema vivente, tanto più profondi e fini meccanismi di regolazione vengono alla luce, senza che si possa quindi costruire un modello definitivo, totalmente deterministico in senso meccanico classico.

Negli anni '50 si iniziò a pensare alla biologia secondo un *approccio sistemico* [von Bartalanffy, 1950], anzi si individuò nella nozione di sistema[7] quasi il punto di convergenza di tutte le scienze [Giani, 1995]. Vi sono infatti sistemi biologici, sistemi fisici, sistemi sociali, sistemi economici, sistemi di equazioni e così via; i sistemi possono essere a loro volta composti da altri sistemi. Il recente sviluppo dell'intelligenza artificiale e della matematica computazionale ha rinnovato l'interesse per l'approccio sistemico e l'antico concetto di sistema è stato generalizzato in quello di *rete dinamica*, che permette di rappresentare situazioni estremamente complesse [Capra, 1996].

La dimensione della complessità si trova nell'organismo ed in ogni sua componente. Su una scala poli-molecolare, possiamo considerare anche la stessa formazione di "*complessi*" di varie proteine: se una molecola di antigene (ad esempio una tossina) si unisce a una molecola di anticorpo, ne deriva un *immunocomplesso*; le informazioni contenute nella nuova forma molecolare rappresentata dall'immunocomplesso sono nuove: l'immunocomplesso ha perso alcune informazioni delle molecole separate, come ad esempio quelle relative alla tossicità della molecola antigenica ed alla sua capacità di riconoscere il bersaglio cellulare, mentre ha guadagnato informazioni, come ad esempio quelle relative alla capacità di interazione tra l'immunocomplesso stesso e le cellule macrofagiche, che ne sono

---

[7] *Sistema*: Un insieme di variabili o fattori che interagiscono. Un *sistema dinamico* si trova in tempi diversi in diversi stati. Il sistema dinamico è sostanzialmente descritto da due parti fondamentali: una riguardante il suo *stato* nello spazio delle fasi (la natura delle sue componenti) ed una riguardante la sua *dinamica* (la legge di evoluzione, cioè le regole che determinano lo stato al tempo $t > 0$ una volta dato lo stato al tempo $t = 0$).

avide.

Un altro esempio riguarda la coagulazione del sangue: anche questo processo funziona mediante la formazione di *complessi* (è interessante notare come la parola stessa richiami alla complessità del fenomeno). L'inizio della via intrinseca avviene per il formarsi di un complesso tra fosfolipidi, kininogeno di alto peso molecolare e fattore XII, ecc. Il complesso formatosi ha un contenuto informazionale perché "informa" il fattore XI nel senso che gli dà una forma attiva, capace di agire sul fattore IX, ecc. Il sistema della coagulazione, proprio grazie (anche se non solo) alla formazione di complessi gode delle proprietà di fine controllo di quel delicatissimo disequilibrio che regola la fluidità del sangue. Il sistema deve avere la flessibilità di poter *assorbire le perturbazioni*, sempre presenti per l'inevitabile errore di qualche singolo elemento localizzato, per mantenere la fluidità del sangue oppure, all'opposto, di *amplificare rapidamente le perturbazioni*, quando vi è il rischio di emorragia. Le patologie di tale fine disequilibrio possono essere altrettanto fini.

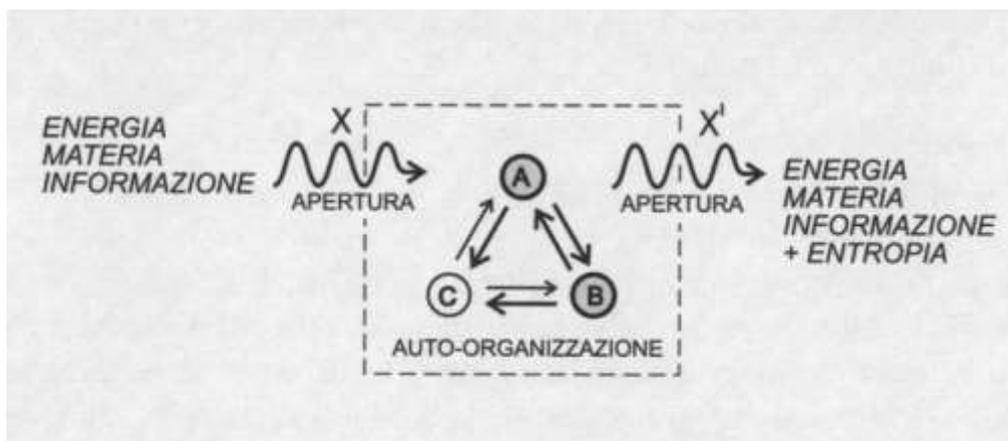
Ovviamente, più cresce il numero degli elementi che compongono un sistema biologico, più cresce la sua complessità, che essenzialmente è data dalla quantità di informazioni che tali elementi si scambiano nell'ambito dell'omeostasi fisiopatologica. Se la complessità fosse solo di tipo quantitativo, l'unica soluzione sarebbe quella di ricorrere alla specializzazione: affidando a ciascuno settori sempre più limitati in modo che ogni problema trovi una risposta più possibile adeguata. In realtà, la complessità dell'organismo umano, ma anche di una sola singola cellula, è tale da avere caratteristiche non solo di tipo quantitativo ma anche di tipo *qualitativo*. Vale la pena quindi analizzare ulteriormente quelle che sono le proprietà peculiari dei sistemi dinamici e complessi.

Caratteristiche fondamentali della complessità

La complessità origina là dove le componenti di un sistema sono molteplici, diverse tra loro e, soprattutto, là dove tali componenti sono in *mutua e dinamica interazione*. Non è facile dare una definizione precisa ed univoca di "complessità", perché essa non coincide strettamente col numero di oggetti o di informazioni che costituiscono un determinato sistema. Essenzialmente, la complessità si potrebbe definire quella caratteristica, tipica ma non esclusiva degli esseri viventi, secondo la quale *un certo sistema contiene informazioni di grado superiore alla somma delle sue parti* [Nicolis e Prigogine, 1991; Stein and Varela, 1993; Cramer, 1993; Mainzer, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Bellavite, 1996]. La biologia, la fisiologia, la patologia mostrano innumerevoli esempi di ciò. È la stessa evoluzione che lo mostra: i sistemi *complessi* si formano dall'assemblaggio di componenti monomeriche e da tale assemblaggio nasce un sistema che ha nuove proprietà e nuove funzioni, che prima non erano implicite nelle parti che lo sono andate a comporre. Per formare una proteina servono gli aminoacidi, ma perché la proteina funzioni (ad esempio come un enzima) gli aminoacidi devono essere in un certo ordine: se sono in una sequenza disordinata, non funziona. La proprietà di fungere da enzima non è implicita in nessun singolo aminoacido. Sta nel complesso, e ciò vale fino all'organismo intero, divisibile in parti ma anche insieme unitario.

L'interazione e la comunicazione, *all'interno dell'organismo vivente e tra l'organismo vivente e l'ambiente esterno* sono le due principali caratteristiche che distinguono la vita stessa da qualsiasi altro oggetto presente in natura. Questo importante concetto, che compendia l'essenza di ciò che si intende per *sistema dinamico*, è illustrato in forma

schematica nella figura 3.

Figura 3. Schema di un tipico sistema dinamico, le cui caratteristiche più salienti sono due: capacità di *autorganizzazione* (stabilimento di reciproche relazioni di controllo tra le varie componenti) e *apertura* all'ambiente (scambio di materia, energia e informazione). Per questa apertura l'entropia prodotta nelle trasformazioni interne al sistema può essere dissipata nell'ambiente circostante.

Gli esseri viventi sono partecipi in sommo grado di questa complessità, proprio perché essi sono composti di moltissime parti, diverse tra loro, che instaurano relazioni basate su contatti diretti ed indiretti (mediati da segnali a lunga distanza). Questo tipo di complessità di un sistema biologico, se analizzata in relazione alle sue componenti, è di tipo quantitativo, è detta *complessità statica*, perché si riferisce a proprietà che non cambiano nel tempo. Da questo punto di vista, la complessità del DNA è superiore a quella della plastica perché contiene più variabili nelle costituenti e nella loro disposizione in sequenze.

Evoluzione

Si deve considerare il fatto che un sistema biologico evolve nello spazio e nel tempo. Persino il codice genetico di un organismo non può dirsi completamente statico ma cambia, almeno in alcune parti, nel corso della vita. Vi è quindi un salto qualitativo nel tipo di complessità, salto qualitativo che è descritto dal termine *complessità dinamica*. Le reti costituite dalle relazioni tra i molteplici elementi di un sistema biologico sono in continua attività ed in continuo rimodellamento, anche perché ogni sistema biologico, su qualsiasi scala lo si consideri (molecolare, cellulare, organica, neuropsicologica, di popolazione, ecc.) è *aperto* all'esterno, nel senso che instaura un interscambio d'informazione, di materia e di energia con altri sistemi dello stesso grado o di diverso grado di complessità.

Apertura

Una delle principali caratteristiche dei sistemi viventi, che ne spiega in parte sia l'evoluzione sia il permanere in uno stato di organizzazione, è il fatto che sono *"sistemi aperti"*, vale a dire sono in continuo cambiamento ed interscambio con altri sistemi.

Si consideri un sistema (figura 3) composto da un certo numero di elementi (in questo

caso un minimo di tre, chiamati per convenienza **A**,**B**,**C**) tra loro teoricamente in equilibrio e le cui modificazioni sono reversibili. **A**, **B**, **C** potrebbero rappresentare variabili[8] fisiologiche o centri nervosi, o gruppi di cellule, o qualsivoglia altro parametro avente valori oscillanti per il reciproco gioco di controlli incrociati di attivazione o inibizione. I sistemi isolati, nei quali non è permesso alcuno scambio con l'ambiente, tendono in maniera irreversibile verso uno stato[9] finale di equilibrio, in cui non vi sono più diversità, asimmetrie, modificazioni. Questo comportamento della materia è espresso dalla seconda legge della termodinamica (**dS/dt > 0**): la variazione di entropia[10] **dS** nel tempo **dt** è maggiore o uguale a zero, che è come affermare che esiste un'inevitabile tendenza al disordine. Il disordine, dove l'entropia è massima, coincide con l'annullamento di ogni struttura, l'appiattimento di ogni diversità, la perdita di ogni informazione.

La seconda legge della termodinamica afferma, in breve, che ogni sistema *isolato,* entro cui avvenga qualsivoglia trasformazione, è soggetto ad una serie di processi che tendono a spostarlo da uno stato molto improbabile (il peculiare stato in cui si trova ad un certo momento) verso uno stato molto più probabile associato con l'insieme, detto *equilibrio termodinamico,* dove ogni trasformazione si associa ad aumento di entropia (disordine). Per prevenire questa tendenza verso l'equilibrio termodinamico, per muovere il sistema con i suoi sotto-sistemi nella direzione opposta, verso lo stato improbabile, deve essere fatto un continuo lavoro.

Tutte le attività vitali degli esseri viventi che consistono in differenziazione, sviluppo, crescita, riproduzione, assimilazione, guarigione, sono processi che avvengono lontano dall'equilibrio, una condizione che può essere mantenuta solo da un continuo flusso di energia, di materia e di informazione (**X** in figura 3). "*Ogni creatura che viene isolata da questo flusso muore per asfissia o per denutrizione. Strutture e molecole complesse si disgregano, il movimento cessa, i gradienti si dissipano, l'ordine decade; l'equilibrio è morte*" [Harold, 1986]. La vita implica necessariamente di andar contro all'equilibrio, convertire energia in organizzazione, un continuo lavoro.

---

[8]*Variabili:* Grandezze fondamentali delle equazioni matematiche e dei sistemi biologici. I sistemi non-lineari descrivibili con equazioni matematiche comprendono due tipi di variabili: le variabili *dinamiche* e le variabili *statiche* (dette anche *parametri*). Le prime mutano continuamente nel tempo o al ripetersi delle iterazioni. Nel caso di un meccanismo sottoposto a movimento caotico, potrebbero essere la posizione di una parte in moto e la sua velocità. Le variabili statiche assumono valori fissi scelti per ogni equazione che non possono cambiare a seguito delle iterazioni o nel tempo. Ad esempio, in un meccanismo caotico le variabili statiche potrebbero essere la lunghezza di una componente oppure la velocità massima consentita per il motore.

[9]*Stato*: Il valore o i valori (uno per ciascuna delle variabili del sistema) ad un dato momento.

[10]*Entropia: funzione di stato che misura la probabilità termodinamica di un sistema*. Il secondo principio della termodinamica afferma che ogni trasformazione spontanea è accompagnata da produzione di entropia. L'entropia assume il valore massimo al raggiungimento dell'equilibrio termodinamico, al quale corrisponde il massimo disordine delle particelle che compongono il sistema. Quando aumenta l'entropia di un sistema, non cambia la sua energia totale (1[a] legge della termodinamica), ma si degrada la *qualità* della sua energia, cioè il modo con cui essa è immagazzinata o utilizzata. Nei sistemi chiusi l'entropia aumenta inevitabilmente. I sistemi aperti, e tra questi in particolare i sistemi viventi, subiscono normalmente l'aumento di entropia ma dipendono anche dall'interscambio di entropia con l'esterno, per cui il disordine può diminuire ed il sistema aumentare il proprio grado di organizzazione. Non è ancora stabilito se l'entropia dell'intero universo fisico aumenti o no: infatti, il fatto che esso si stia espandendo e raffreddando secondo alcuni autori consente di ritenere che in esso l'entropia totale sia in diminuzione.

Quindi, se il sistema è aperto, esso riceve un *input* (**X**) di materia, energia[11], informazioni[12] dall'ambiente (altri sistemi) e produce un *output* (**X'**) in uscita, sempre di materia, energia ed informazioni. Lo stato di **A**, **B**, **C** in un determinato tempo sarà allora condizionato dal "vincolo" costituito dalla variazione di **X** e **X'** in quel tempo, oltre che, naturalmente, dai limiti fisici "intrinseci" al sistema stesso (massimo e minimo valore raggiungibili da una variabile). Quindi un simile sistema difficilmente sarà stabile, ma subirà continui cambiamenti.

Nel *sistema aperto* la seconda legge della termodinamica subisce un correttivo: l'entropia dipende sì dallo stato interno del sistema, ma anche dall'interscambio di energia, informazione e materia con l'esterno. È proprio grazie a tale interscambio che l'entropia può avere segno negativo: essere più l'entropia che si dissipa di quella che entra nel sistema. I sistemi aperti, come i sistemi viventi, scambiano materia energia ed informazione. Vi è un flusso in entrata (ad esempio cibo, luce solare, ossigeno) ed un flusso in uscita (scorie, metaboliti, irradiazione termica, anidride carbonica). L'esistenza di questo flusso garantisce che il sistema, almeno per un certo periodo, possa organizzarsi, restare organizzato e sopravvivere. Tutti i sistemi dinamici possono essere visti come espressioni di *energia organizzata*, o "*informata*".

Reti

Un sistema complesso è regolato da modi di comunicazione adeguati al grado di complessità. Ad esempio le comunicazioni tra due molecole (sistema relativamente semplice) consistono in attrazioni o repulsioni elettrostatiche, ecc., le comunicazioni tra più gruppi di molecole (sistema complesso) sono rappresentate anche da dinamiche ondulatorie e variazioni spazio-temporali (oscillazioni di particolari molecole segnale), le comunicazioni tra organi e sistemi sono affidate ad ulteriori sistemi complessi che usano comunicazioni sia chimiche (ormoni) che fisiche (potenziali d'azione). Le comunicazioni tra individui diversi sono poi affidate ad altri mezzi quali parole, scritti, sguardi, trasmissioni via cavo o via etere.

Quanto più un sistema è ampio ed articolato, tanto più ha reso complessa la gestione delle informazioni, che può essere effettuata da molti elementi disposti in sequenze ed in *reti*. Tali

---

[11]*Energia*: capacità di compiere lavoro. Vi sono numerosi tipi di energia: termica, elettrica, geopotenziale, nucleare, ecc. Fondamentalmente, l'energia può distinguersi in due contributi, *cinetica* e *potenziale* [Atkins, 1984]. L'energia è espressa in joule (J), definito come l'energia necessaria a spostare un oggetto di un metro quando vi si oppone la forza di 1 newton. 1 newton (1N) è la forza necessaria per accelerare una massa di un chilogrammo ad una velocità di 1 metro/secondo in 1 secondo.

[12]*Informazione*: "quel particolare tipo di energia richiesta per il lavoro di stabilire ordine" [Harold, 1986]. In altre parole, potrebbe essere definita anche come una funzione intrinseca ad ogni struttura spazio-temporale, capace di essere trasmessa ad altra struttura spazio-temporale e, quindi, di modificarla in modo specifico. Nel mondo biologico, l'energia può essere "ridistribuita" in modo che la sua dissipazione da parte del sistema aperto porti ad un aumento del "contenuto" di energia di buona qualità (cioè aumenta l'energia capace di compiere un lavoro utile al sistema). Quale tipo di lavoro sia fatto, ed in funzione di cosa sia fatto, dipende dall'informazione. L'unità di misura dell'informazione è il *bit,* definibile come la quantità d'informazione necessaria per effettuare una scelta tra due possibilità alternative (es.: bianco/nero, acceso/spento, aperto/chiuso e così via). Vi sono ancora notevoli discussioni sul problema della misura dell'informazione nei sistemi viventi, perché non tutta l'informazione biologica può essere *digitalizzata,* cioè misurata in *bit* [Bellavite *et al.*, 1995; Klivington, 1997].

reti (*networks*) connettono diversi elementi e gestiscono l'informazione con meccanismi di amplificazione o di *feedback* multipli ed incrociati. Esempi evidenti di sistemi formati da una rete si trovano nel sistema nervoso, ma anche nei rapporti di controllo reciproco di ghiandole endocrine o di popolazioni linfocitarie, e così via, fino a considerare le reti di connessione inter-individuale (es. telecomunicazioni).

L'informazione, nelle reti biologiche, è solitamente "ridondante", vale a dire lo stesso segnale può agire su molteplici bersagli ed essere prodotto da molteplici elementi del sistema. Inoltre, lo stesso elemento è controllato da diversi segnali e la sua risposta dipende dai loro sinergismi o antagonismi. La "specificità" nella comunicazione tra gli elementi di una rete non è garantita solo dall'esistenza di specifici segnali secondo la funzione o azione che la rete compie. Gli stessi segnali usati (ad esempio particolari citochine, o neurotrasmettitori) possono causare diversi effetti, innescare diverse risposte, anche opposte in taluni casi, secondo il "contesto" in cui agiscono, in altre parole secondo la dinamica della rete stessa. L'estremo limite superiore della complessità è rappresentato dal sistema nervoso.

Organizzazione

La vita si mantiene e si riproduce come un evento termodinamicamente *lontano dall'equilibrio*, grazie all'interscambio di energia e di materia che il sistema vivente instaura con l'ambiente. Un essere vivente potrebbe, quindi, essere considerato un'*isola* complessa di parziale *ordine* che si mantiene per un certo tempo a spese dell'aumento di entropia dell'ambiente. Tale interazione produce *strutture*[13] spazio-temporali, *forme* e *comportamenti* caratteristici e nuovi rispetto a quelli prodotti dalle singole componenti. Queste strutture sono anche dette "dissipative" perché la loro interna stabilità dipende dal flusso di energia che le attraversa e che viene, in parte, dissipato. In altre parole, il loro stato stazionario (steady-state) è mantenuto dal continuo consumo di energia che mantiene l'ordine in uno spazio-tempo limitato, a spese dell'aumento di entropia nell'ambiente circostante. Qualcuno ha definito, efficacemente, la vita come "disequilibrio controllato" [Guidotti, 1990].

L'interazione di componenti di un sistema fisico su una scala di osservazione porta ad un comportamento globale complesso su una scala più ampia che in generale non può essere previsto dalla conoscenza delle componenti individuali. L'*organismo* va visto quindi come un sistema dinamico e organizzato, un'entità in cui diversi livelli (molecolare, cellulare, organico, psichico) sono in mutua interazione e lontani dall'equilibrio, cosa che genera fenomeni peculiari quali:

a) formazione spontanea di *collettività* organizzate spazio-temporali, fenomeni di coerenza e cooperatività ("autorganizzazione");
b) *circuiti di retroazione*, per i quali si generano continue oscillazioni delle variabili fisiologiche, cinetiche temporali bifasiche o multifasiche, forte dipendenza dal contesto entro cui una reazione avviene;
c) *relazioni dose-effetto* non sempre di tipo lineare, con fenomeni "soglia", amplificazioni, sinergie ed antagonismi;
d) *sensibilità* alle piccole perturbazioni, comportamenti caotici, fino ad arrivare alla

[13]*Struttura:* una configurazione di particelle, come atomi, molecole o ioni, ma esistono anche strutture organizzate su scala temporale. Una nota musicale, ad esempio, è una struttura formata da onde vibrazionali dell'aria.

possibilità di “catastrofi” funzionali;

e) disposizione dei sistemi in forma di “*strutture dissipative*”, la cui interna stabilità dipende dal flusso di energia e di informazione che le attraversa.

In una parola, si potrebbe sintetizzare la proprietà peculiare dei sistemi complessi nel termine “*autorganizzazione*”, senza però volere con questo chiudere il sistema in se stesso, in quanto l’autorganizzazione è molto sensibile all’ambiente.

Sta emergendo dalle frontiere della scienza, soprattutto dalla fisica quantistica e dalla scienza della complessità e del caos, una nuova visione della materia e della vita, in cui gli organismi sono visti come sistemi dinamici altamente regolati e complessi, che mostrano una caratteristica meta-stabilità attorno a certi livelli *omeostatici* (meglio detti, come si è detto, *omeodinamici*). Tale meta-stabilità è fatta da continue oscillazioni, ritmi, reti, amplificazioni e cicli di retroazione. I sistemi viventi sono “sospesi” tra ordine e caos, partecipano di queste due fondamentali caratteristiche della materia e le sfruttano in modo finalisticamente orientato alla sopravvivenza. Ora si comincia ad intravedere che anche la medicina “al letto del paziente” potrà subire uno sviluppo sulla base di queste nuove prospettive dinamiche ed integrate che si vanno elaborando.

Una delle maggiori acquisizioni della teoria dei sistemi dinamici è che il loro comportamento è spesso imprevedibile e che tale imprevedibilità non è dovuta alla mancanza di informazioni sul sistema stesso, non può essere colmata dall’acquisizione di nuove informazioni, bensì è una proprietà intrinseca dei sistemi fisici, che si manifesta in modo più o meno evidente secondo le condizioni interne o esterne al sistema stesso. Da queste evidenze è nata la teoria del caos, che cerca di inquadrare la variabilità e l’apparente disordine delle forme e dei comportamenti nell’ambito delle leggi di natura.

Teleonomia

Le leggi della fisica e della chimica costituiscono dei vincoli inevitabili cui i sistemi viventi devono ubbidire, ma esse non necessariamente determinano quale scelta deve essere fatta per mantenere e restaurare l’organizzazione (sopravvivenza e guarigione). Quindi, la biologia non può essere ridotta alla chimica o alla fisica e per comprendere la vita si devono considerare altre proprietà caratteristiche. Una di queste è la teleonomia, che designa il carattere finalistico degli esseri viventi, il fatto che i processi di trasformazione appaiono sempre avere uno scopo. La “macchina della vita”, quindi, “usa” le leggi della chimica e della fisica e l’energia disponibile *al fine di* mantenere la delicata organizzazione della vita stessa.

Questo proposito è visibile sia nel disegno dell’evoluzione sia nello sviluppo e nel comportamento di ciascun essere vivente, dallo zigote all’organismo adulto. Il carattere teleonomico della vita è indiscutibile ed è documentato dalla precisione con cui l’organismo tende a raggiungere la “sua” forma adulta ed a reintegrare la struttura dopo un danno. Ciascun essere vivente è dotato, sin dall’inizio, di un progetto e gran parte della sua attività è tesa ad “assimilare”, cioè a rendere simile, la materia dell’ambiente affinché questa corrisponda al progetto, nonostante tutti i fattori che possano perturbare questo lavoro. Tuttavia, questo sviluppo del progetto originale non è “incondizionato” e non si svolge senza problemi interni o esterni, perché le strutture e le funzioni degli organismi viventi sono flessibili, plastiche, e si possono adattare all’ambiente. La chiave di una vita sana sta nel giusto bilancio tra conservazione della struttura ed adattamento.

Nei sistemi complessi (ed in primis in quelli biologici) l’ordine ed il disordine convivono

e “collaborano” al buon funzionamento del sistema stesso: in estrema sintesi, si potrebbe affermare che mentre l’ordine garantisce costanza dei parametri ed interscambio significativo di informazioni, il “disordine” garantisce l’accesso alla novità ed alla diversificazione. Le caratteristiche peculiari di tale globalità di interazioni possono essere colte in modo particolarmente evidente riflettendo sulla complessità dell’omeodinamica biologica.

2.

I SISTEMI DINAMICI

I sistemi che controllano le variabili fisiologiche (peso, altezza, pressione del sangue, concentrazione dei metaboliti, bioritmi, ecc.) sono tipicamente dei *sistemi dinamici* e la loro peculiare capacità è quella di adattarsi continuamente alle mutate condizioni interne ed esterne all'organismo e, nello stesso momento, consentire una relativa stabilità delle funzioni. Tale dinamicità viene anche detta *omeostasi*, definibile come la capacità di mantenere le variabili fisiologiche *entro determinati limiti*, in modo che i vari parametri e le varie funzioni concorrano al buon funzionamento del sistema nel suo insieme. Si è già detto che, per sottolineare questa proprietà di continuo cambiamento, di disequilibrio controllato, che è tipica dei sistemi viventi, un termine più appropriato è quello di *omeodinamica.* Per garantire la normale omeodinamica sono necessari continui aggiustamenti delle velocità con cui avvengono determinate reazioni biochimiche e determinati processi di trasferimento di informazione, perciò i diversi parametri fisiologici sono in continuo "disequilibrio" e vanno soggetti a continue oscillazioni.

Il concetto di omeostasi fu introdotto dal fisiologo W. Cannon [Cannon, 1928; Cannon, 1935]. Esso è apparentemente molto intuitivo ed ha avuto successo in fisiologia per la sua capacità di descrivere il comportamento di sistemi che vanno dal controllo della frequenza cardiaca alla pressione del sangue, dalla temperatura corporea alla concentrazione di elementi corpuscolati del sangue, dalla glicemia alla crescita dei tessuti.

I sistemi omeodinamici sono presenti ad ogni livello di organizzazione biologica: a livello *cellulare* (per esempio sistemi di trasporto di membrana, induzioni enzimatiche, proteine da shock termico, nucleotidi ciclici), a livello *d'organo* (per esempio la regolazione del flusso ematico, della popolazione cellulare, della struttura e morfologia), a livello *di apparati* (per esempio la regolazione della pressione sanguigna, la termoregolazione, la funzione renale, il ciclo sessuale, ecc.) ed a livello *delle funzioni superiori* (per esempio le funzioni mentali ed emozionali, la personalità, il carattere, le decisioni e frustrazioni, ecc.): anche queste ultime funzioni contribuiscono all'omeostasi in quanto mettono l'individuo in grado di interagire con l'ambiente in modo opportuno o disregolato, a seconda dei casi. Anche su un piano planetario, fenomeni quali l'economia ed il clima seguono le leggi dell'omeodinamica, che, in modo particolarmente manifesto in questo caso, sono quelle dei sistemi caotici.

Tutti i sistemi omeodinamici dell'organismo sono caratterizzati da integrazioni (comunicazioni) sia di tipo "*orizzontale*", come tra cellule e cellule, tra organo ed organo, sia di tipo "*verticale*", tra sistemi molecolari e sistemi cellulari, tra sistemi cellulari ed organi, tra organi e tutto il corpo. Questo importante concetto ha delle notevoli implicazioni anche nell'individuazione degli adatti strumenti per l'indagine medica (figura 4). Chiaramente, se la patologia viene vista e classificata prevalentemente ad un livello molecolare e cellulare, gli strumenti più adatti per studiarla e per intervenire sono di tipo spettrofotometrico e di indagine chimica o microscopica. Se invece ci si interessa delle grossolane modificazioni

anatomo-funzionali o delle disfunzioni psichiche, gli strumenti più adatti sono quelli tradizionali della ispezione, palpazione, auscultazione e, nel caso della psiche, il colloquio interpersonale e l'attenta osservazione del comportamento.

Bisogna notare che nella medicina moderna è prevalsa una tendenza a privilegiare l'analisi chimico-strumentale rispetto al rapporto medico-paziente e all'indagine basata sui sensi e l'intuizione del medico. Tuttavia, se è vero che i sistemi omeodinamici sono tra loro integrati, non è corretto considerare un livello più importante e determinante rispetto agli altri livelli, cosicché l'individuazione delle connessioni "verticali" tra i diversi sistemi coinvolti in un processo patologico è di primaria importanza per la comprensione della vera natura di una malattia e per una cura completa ed efficace.

Figura 4. Diversi livelli di integrazione dinamica dell'organismo ed esempi di strumenti adeguati alla loro indagine

Man mano che la complessità dei sistemi deputati al controllo delle varie funzioni del corpo si è andata rendendo più evidente con il progresso delle scienze biomediche, il concetto di omeostasi si è ampliato, nel senso che mentre inizialmente la sua applicazione poteva essere delimitata nel campo della fisiologia classica di organo, apparato o sistema (ad esempio la circolazione, il sistema endocrino, l'apparato escretore), oggi si può constatare che esiste un'omeostasi anche ad altri livelli, sia sul piano cellulare e molecolare (ad esempio la concentrazioni di ioni nel citoplasma, la velocità di catalisi di un enzima, ecc.) che sul piano dei sistemi che controllano l'integrità e la qualità dell'informazione biologicamente significativa (ad esempio il sistema immunitario, la neurobiologia, ecc.).

È opportuno ribadire e chiarire il fatto che il concetto di omeostasi non deve essere confuso con equilibrio stazionario. I vari sistemi biologici non sono mai in "*equilibrio*"; piuttosto, essi vanno soggetti a continue oscillazioni nell'intensità dei fenomeni ad essi

correlati in quanto sono mantenuti lontano dall'equilibrio da un continuo flusso di energia.

Si pensi, ad esempio, alla fisiologia della cellula, in cui si può notare come la membrana plasmatica divide due ambienti (intra ed extracellulare) e quindi determina un grande disequilibrio di ioni (soprattutto sodio, potassio e calcio): è proprio grazie a tale disequilibrio ed a sue improvvise oscillazioni che la vita della cellula è mantenuta e molte sue funzioni sono esplicate.

Come si è già detto in precedenza, l'organizzazione biologica genera ed usa *strutture* spazio-temporali in cui non c'è omogeneità né fase statica ad alcun livello. Lo *stato stazionario* (steady-state) non è uno stato, ma un conglomerato di processi organizzati spazio-temporalmente. L'organizzazione consiste nel trasferimento di energia/informazione tra i processi, in cui avvengono continue modificazioni con frequenze[14] che vanno da circa 10^{-14} secondi per il trasferimento di energia risonante tra molecole a 10^{7} secondi per i ritmi circannuali [Ho, 1996]. Entro un caratteristico spazio-tempo l'energia può essere immagazzinata, ad esempio come vibrazione di legami o energia di tensione nelle molecole, come sequenza di DNA, come configurazione di sinapsi o come recettori cellulari.

La comunicazione nei sistemi biologici

L'informazione nei sistemi omeodinamici viene trasferita mediante segnali e recettori. Come è ben noto, il paradigma segnale/recettore costituisce uno dei pilastri fondamentali della moderna biologia. Non è questa la sede per analizzare nelle sue molteplici sfaccettature tale problematica. È sufficiente, per il discorso qui sviluppato, accennare al fatto che quando un segnale (solitamente una molecola, ma esistono anche segnali non molecolari, come ad esempio la luce, i suoni, le onde elettromagnetiche di bassa frequenza, variazioni di potenziale elettrico di membrana) raggiunge il suo recettore (solitamente una molecola con cui vi è affinità chimica o fisica) ciò provoca una modificazione conformazionale del recettore e di altre molecole ad esso collegate (ad esempio canali ionici, enzimi, G-proteine, acidi nucleici, citoscheletro, a seconda dei casi), per cui alcune specifiche attività o funzioni controllate da quel recettore sono stimolate o inibite. Stimolazione ed inibizione, accelerazione o rallentamento, espressione o soppressione, sensibilizzazione o desensibilizzazione, attivazione o blocco, sono possibili alternative che si pongono come risposta alla segnalazione mediata dal recettore e che dipendono sia dalla natura del segnale, sia dalle specifiche funzioni che sono "accoppiate" ad un determinato recettore.

Nella sua forma più semplice, un recettore può essere anche solo una parte di una molecola allosterica: ciò vale soprattutto per gli enzimi, la cui attività è regolata dal legame di molecole più o meno complesse (alcuni enzimi sono regolati anche solo dalla concentrazione di ioni come H^+, Ca^{2+}, Na^+, Mg^{2+}, ecc.). Nel campo dell'enzimologia è ben noto inoltre il fenomeno dell'inibizione da parte del prodotto della reazione: si tratta del caso più elementare di feed-back, ovvero di sistema omeostatico sul piano biochimico.

D'altra parte, nelle cellule si sono evoluti anche sistemi recettoriali formati da molte componenti assemblate in modo da formare un complesso recettoriale. Basti pensare ad

[14] *Frequenza*: Numero di eventi per unità di tempo. La principale unità di misura è l'*Hertz* (Hz): 1 ciclo/secondo.

esempio ai recettori per l'antigene presenti sulle cellule del sistema immunitario, formati da numerose diverse molecole vicine. Tale complessità si spiega per la necessità di discriminare finemente le molecole con cui legarsi, di riconoscere anche il "*contesto*" in cui tale legame avviene e permettere un'adeguata risposta cellulare.

Varie importanti molecole-segnale, come ad esempio l'istamina, la serotonina, l'adrenalina, le endorfine, hanno diversi tipi di recettori, talvolta sulle stesse cellule, i quali spesso sono caratterizzati da diverse sensibilità rispetto alle concentrazioni del segnale o dall'accoppiamento con sistemi effettori distinti. Ciò introduce un ulteriore elemento di complessità nella comunicazione tra le cellule e potrebbe rappresentare una delle spiegazioni del noto fenomeno dell'*ormesi*, che si osserva quando una risposta biologica a basse dosi di un farmaco risulta opposta a quella che si osserva quando vengono somministrate dosi più elevate [Furst, 1987; Calabrese *et al.*, 1987; Bellavite *et al.*, 1997a].

La sensibilità nel sistema vivente

Nei sistemi viventi esistono molti modi con cui un piccolissimo segnale può avere grandi effetti, grazie a meccanismi di amplificazione. Questo fatto è stato studiato particolarmente a fondo nelle cellule, a livello di recettori e sistemi di trasduzione. La biologia insegna che ogni cellula ha un certo numero di recettori (di membrana o intracellulari), variabile da poche decine a centinaia di migliaia secondo i casi. Ogni singolo recettore, quando attivato da una singola molecola-segnale, è in grado di trasmettere il processo attivante a molti diversi sistemi di trasduzione, tra cui, ad esempio, le G-proteine. A loro volta, le G-proteine possono attivare molte unità di enzima adenilato ciclasi, che produce un aumento di cAMP. Quest'ultimo messaggero intracellulare, una volta che il suo livello sia aumentato, può innescare l'attivazione di moltissimi diversi sistemi enzimatici e genetici. Ecco quindi che una singola molecola extracellulare può scatenare una serie di reazioni a catena che portano all'attivazione di tutta la cellula.

Gli apparati sensoriali delle cellule sono "plastici": a questo livello avvengono vari eventi regolativi come l'*ipersensibilità* (ad esempio l'aumento di recettori ed il fenomeno del "*priming*"[15]) e l'*adattamento* (ad esempio la desensibilizzazione[16], il fenomeno della "*down-regulation*" recettoriale[17], l'inibizione da contatto[18], ecc.).

---

[15]*Priming*: Ciò che si intende esprimere con il termine *"priming"* è uno stato di iperattivazione in risposta ad uno stimolo attivante, in grado di caratterizzare la cellula o l'organo dopo che ha ricevuto un pre-trattamento con una piccola dose dello stesso stimolante ("priming" omologo) o di altri stimolanti di tipo diverso ("priming" eterologo).

[16] *Desensibilizzazione*: Con il termine *"desensibilizzazione"* si intende esprimere uno stato caratterizzato da perdita di reattività verso uno stimolo dopo che la cellula o l'organismo hanno ricevuto un pretrattamento con basse, medie o alte dosi dello stesso agente attivante (desensibilizzazione omologa) o con agenti stimolanti diversi (desensibilizzazione eterologa). In linea generale la desensibilizzazione (sia omologa che eterologa) può essere dovuta a molti meccanismi, tra i quali il distacco e solubilizzazione dei recettori, la "down-regulation" o inattivazione dei recettori stessi, il mancato accoppiamento dei recettori coi sistemi di trasduzione e la disattivazione dei sistemi effettori cellulari. Un fenomeno simile alla desensibilizzazione è la *"tolleranza"*, che può essere definita come la non-reattività acquisita del sistema immunitario verso determinati antigeni.

[17]*Down-regulation*: fenomeno per cui i recettori di membrana di una cellula si riducono di numero perché sono trasportati all'interno della cellula stessa, per lo più per un eccessivo impegno degli stessi.

Un altro interessante fenomeno è la *risonanza stocastica*: questo concetto apparentemente paradossale sostiene che il "rumore di fondo" (fluttuazioni casuali, stocastiche che "disturbano ogni sistema naturale) può aumentare, anziché diminuire, la percezione dei segnali, rendendo un sistema sensibile a stimolazioni così piccole che altrimenti non sarebbero percepite [Benzi *et al.*, 1981; Wiesenfeld and Moss, 1995; Cordo *et al.*, 1996; Collins *et al.*, 1996; Glanz, 1997a]. La risonanza stocastica richiede un sistema fisico che possa effettuare transizioni tra due o più stati (oscillazioni) e sia perturbato da un input che può essere costituito da un "rumore" aperiodico o da un segnale periodico, debole rispetto al rumore. Quando il sistema è perturbato solo dal rumore, risponde con transizioni di stato complicate come il segnale d'ingresso, evidentemente senza alcuna periodicità. Quando esso è perturbato solo dal segnale periodico debole, le sue oscillazioni sono uguali come frequenza ed ampiezza a quelle del segnale perturbatore. Tuttavia, allorché il segnale periodico debole è *aggiunto al rumore*, l'oscillazione periodica è molto amplificata e quindi l'uscita del sistema emette un segnale con una componente di frequenza uguale al segnale periodico, ma molto più forte del segnale stesso.

Negli ultimi anni una serie di esperimenti ha mostrato che questo fenomeno si riscontra in sistemi che vanno dai laser ai superconduttori, ai neuroni ed ai circuiti elettronici, ai pesci nuotanti in acque turbolente. Normalmente, ogni sistema che riceve un segnale lo percepisce solo oltre una certa soglia di intensità (o di concentrazione). La presenza di un disturbo di fondo, inteso come oscillazioni casuali dello stesso segnale, fa sì che esisteranno con maggiore probabilità dei momenti in cui il segnale "vero", sovrapponendosi al rumore stesso, supera la soglia di sensibilità. Chiaramente, se il rumore stesso supera determinati limiti, la percezione del segnale sparisce completamente.

Fenomeni oscillanti

Nei sistemi biologici esiste un'ampia serie di fenomeni oscillatori, con periodi varianti da pochi millisecondi (oscillazioni enzimatiche, attività neuronale) a secondi (respirazione), minuti (divisione cellulare), ore (ritmi circadiani, attività ghiandolari, ritmo sonno-veglia), giorni (ciclo ovarico), mesi ed anni (variazioni di popolazioni). In poche parole, tutti i fenomeni interessanti per la vita sono *ritmici*. Nella tabella 2 sono compendiati una serie di tali fenomeni, di cui è indicato il rispettivo periodo di oscillazione [Breithaupt, 1989; Ho and Popp, 1993; Ho, 1996; Bellavite and Signorini, 1996a].

Tabella 2. Fenomeni oscillatori nel sistema vivente e loro approssimative frequenze.

Ovviamente, alcuni parametri fisiologici appaiono praticamente stazionari nell'adulto: si pensi all'altezza del corpo, che dopo il periodo di accrescimento si stabilizza ad un valore fisso per un lungo periodo, per poi subire una lieve diminuzione solo nella vecchiaia. Se però si pensa al peso corporeo, già si vede che, dopo il periodo dell'accrescimento, si raggiunge un peso solo apparentemente stazionario, in quanto si possono facilmente notare delle

[18] *Inibizione da contatto*: fenomeno per cui le cellule in coltura quandono vengono a contatto attraverso le membrane arrestano la propria crescita.

variazioni circadiane e stagionali, oltre a quelle legate agli sforzi fisici contingenti. Ancora più evidenti sono le variazioni temporali della secrezione di ormoni e quindi del livello di metaboliti o sali minerali legati all'azione degli ormoni stessi.

La maggior parte delle reazioni biochimiche mostrano un andamento oscillante nell'ambito della funzione cellulare, mentre se condotte in provetta hanno una cinetica che tende a fermarsi con l'esaurimento del substrato. La velocità di attività enzimatiche oscilla quando due enzimi competono per lo stesso substrato e piccoli cambiamenti delle concentrazioni dei reagenti possono portare a cambiamenti nella frequenza o nell'ampiezza delle oscillazioni, introducendo comportamenti caotici in schemi precedentemente armonici, o viceversa [Cramer, 1993].

È ben noto che all'interno delle cellule molte molecole con funzioni regolatrici variano secondo oscillazioni più o meno veloci e ritmiche. Sono state misurate oscillazioni nella concentrazione dei nucleotidi ciclici[19] [Meyer, 1991] e dell'inositolo fosfato[20] [Berridge and Irvine, 1989], del potenziale di membrana [Pandiella *et al.*, 1989; Maltsev, 1990; Ammala *et al.*, 1991], nel metabolismo ossidativo dei leucociti [Wymann *et al.*, 1989], nella polimerizzazione dell'actina[21] [Omann *et al.*, 1989; Bellavite *et al.*, 1997a]. È stato sostenuto che uno dei più importanti sistemi di segnalazione intracellulare, l'aumento dello ione calcio libero, attua la sua funzione per mezzo di pulsazioni, o meglio oscillazioni di concentrazione o onde spazio-temporali [Berridge and Galione, 1988; Cheek, 1991]. Misurazioni effettuate su singole cellule hanno rivelato che molti ormoni innescano una serie di onde nella concentrazione degli ioni calcio, ad intervalli di qualche secondo, e che esse mostrano un aumento di frequenza all'aumentare della concentrazione degli ormoni.

Il meccanismo di tali oscillazioni intracellulari di secondi messaggeri non è molto ben compreso, ma è evidente che esse dipendono dal disequilibrio controllato esistente tra i vari meccanismi che tendono ad abbassare il loro livello e quelli che tendono ad innalzarlo [D'Andrea *et al.*, 1993]. Ad esempio, per quanto riguarda il calcio intracellulare si sa che esso tende ad essere mantenuto molto basso per azione sia delle pompe (Calcio-ATPasi) che di controtrasporti (scambio Ca^{2+}/Na^{+} e Ca^{2+}/H^{+}), mentre tende ad aumentare per il grande gradiente tra la concentrazione esterna e quella interna e per l'esistenza di canali con maggiore o minore apertura secondo lo stato di attivazione della cellula. Alcuni canali del calcio sono direttamente accoppiati al recettore per segnali esterni, altri al potenziale elettrico di membrana.

Le oscillazioni, più o meno ritmiche, non sono solo un risultato inevitabile del disequilibrio tra sistemi di controllo. Esse probabilmente hanno anche una loro peculiare importanza, in quanto i ritmi biologici aiutano a coordinare e stabilizzare il funzionamento di diversi organi e sistemi [Breithaupt, 1989; Matthews, 1991]. Le onde del calcio possono propagarsi in tessuti ed organi, rappresentando in essi un sistema di segnalazione a lungo raggio, come è stato osservato nelle cellule cigliate degli epiteli, nelle cellule endoteliali, negli epatociti, nei monociti in coltura e negli astrociti. È stato sostenuto che questo meccanismo di comunicazione intercellulare contribuisce alla sincronizzazione di grandi

---

[19] *Nucleotidi ciclici*: molecole con funzioni di secondi messaggeri dei segnali intracellulari (cAMP e cGMP).

[20] *Inositolo fosfato*: molecola derivata dalla scissione dei fosfolipidi delle membrane cellulari, coinvolta nella trasmissione del segnale recettoriale.

[21] *Actina*: molecola principale dei microfilamenti cellulari. Esiste in forma monomerica o polimerica.

gruppi di cellule svolgenti la stessa funzione [Meyer, 1991].

Inoltre, è stato sostenuto che molte risposte cellulari sono controllate dalla modulazione di frequenza piuttosto che dalla modulazione di ampiezza del segnale, in modo analogo alla trasmissione di informazione tra neuroni attraverso cambiamenti di frequenza del potenziale d'azione [Weiner, 1992]. In altre parole, la frequenza di tali oscillazioni potrebbe rappresentare un codice segnaletico digitale, con significato informativo: affinché una risposta o un processo sia attivato, ciò che conta è la frequenza delle oscillazioni spazio-temporali (onde) nella concentrazione del calcio piuttosto che la quantità di calcio realmente presente. Questo tipo di segnali potrebbero regolare in modo più preciso la risposta cellulare al variare della concentrazione di ormoni [Berridge and Galione, 1988; Catt and Balla, 1989; Cheek, 1991]. Due tipi cellulari simili (basofili e mastcellule) si distinguono per la frequenza delle loro oscillazioni del calcio intracellulare in risposta ad uno stimolo mediato da IgE [MacGlashan and Guo, 1991].

Le oscillazioni delle scariche della corteccia cerebrale sono probabilmente molto importanti per garantire il coordinamento di diversi gruppi di cellule e di centri nervosi [Engel *et al.*, 1992].

Quando si parla di oscillazioni di variabili biologiche, non si dovrebbe trascurare il campo delle oscillazioni molecolari accoppiate ad oscillazioni del campo elettromagnetico, problema al quale si sta volgendo l'attenzione degli scienziati in tempi piuttosto recenti. Trattasi di un tema di rilevante interesse anche pratico, vista la sempre maggiore diffusione delle onde elettromagnetiche nell'ambiente e nella vita quotidiana. Non è questa la sede per una disamina esaustiva dell'argomento, ma basta accennare al fatto che campi elettromagnetici di intensità e frequenza estremamente bassi possono modulare azioni di ormoni, anticorpi e neurotrasmettitori a livello di recettori e di sistemi di trasduzione[22] [Adey, 1988] e che anche l'attività proliferativa cellulare è influenzata da campi elettromagnetici, anche di intensità molto debole (0.2 - 20 mT, 0.02 - 1.0 mV/cm) [Luben *et al.*, 1982; Conti *et al.*, 1983; Cadossi *et al.*, 1992; Walleczek and Liburdy, 1990]. Molte di queste interazioni sono dipendenti dalla *frequenza* più che dall'*intensità* del campo, compaiono solo in determinate "*finestre*" di frequenza, fatto che suggerisce l'esistenza di sistemi di regolazione non-lineari e lontani dall'equilibrio [Weaver and Astumian, 1990; Yost and Liburdy, 1992; Tsong and Gross, 1994]. Questo importante aspetto sarà ripreso in seguito.

Il caos come fenomeno fisiologico

Un altro aspetto da sottolineare a riguardo delle variabili soggette a controllo omeodinamico è che le loro oscillazioni non sono mai perfettamente periodiche e stabili (ovvero di frequenza ed ampiezza costanti). Le oscillazioni che si osservano sono per lo più di tipi diversi, che vanno dal tipo periodico-instabile al tipo quasi-periodico-instabile fino al tipo completamente irregolare, meglio detto caotico.

---

[22] *Sistemi di trasduzione*: catene di molecole o eventi biochimici che nella cellula connettono il recettore ai sistemi biochimici effettori, attivandoli, regolandoli o inibendoli.

Tra le proprietà fondamentali dei sistemi complessi vi è anche il *caos*[23]. Per cercare di far chiarezza su una materia così difficile, è opportuno precisare innanzi tutto che per la scienza attuale *caos* non coincide con la massima *confusione* o, in termini più precisi, con l'entropia di un sistema. Il caos è potuto divenire argomento di ricerca e di dibattito scientifico, in tempi piuttosto recenti, perché si è cominciato a capire che nel caos possono esservi alcune regole, alcune leggi, alcune costanti, in altre parole, un certo ordine [Arecchi e Arecchi, 1990; Casati, 1991; Cramer, 1993; Mainzer, 1994; Vulpiani, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Nicolis, 1995; Musso, 1997]. In questo senso, il concetto di caos si avvicina molto a quello di complessità.

Una delle caratteristiche fondamentali ed universali dei sistemi complessi è rappresentata dal fatto che in essi si manifestano simultaneamente l'ordine ed il disordine, sia nella *forma* (o *struttura*), che nel *comportamento* (o *dinamica* nel tempo). Ciascuno ha la percezione immediata di cosa siano l'ordine ed il disordine, essi ci si presentano all'esperienza immediata nel mondo circostante ed anche, certamente, dentro di noi. Osserviamo il costante susseguirsi del giorno e della notte, il moto dei pianeti, il regolare moto di un pendolo, le linee rettilinee proiettate verso l'alto di un grattacielo, la simmetria perfetta delle nostre mani o delle ali di una farfalla, e così via. D'altra parte, osserviamo molti altri fenomeni in cui prevale il disordine: basti pensare alle variazioni climatiche, ai terremoti, alle frane in montagna, al pensiero di un paranoico, all'andamento delle quotazioni della moneta sui mercati internazionali.

In realtà, pochi fenomeni sono *totalmente* ordinati o disordinati: la lunghezza del giorno e della notte varia con le stagioni, un pendolo prima o poi si ferma, persino il moto dei pianeti, se giudicato sul lungo periodo, non è così regolare come Galileo credeva in base alle sue, precise ma non assolutamente esatte, misurazioni. D'altra parte, anche i fenomeni apparentemente disordinati nascondono delle regolarità, avvengono secondo delle "regole di comportamento" che in parte sono definibili, almeno in termini di probabilità: un temporale scoppia molto più probabilmente di estate che di inverno, le onde del mare e le onde della sabbia del deserto hanno alcune regolarità, le forme delle nuvole, delle coste, delle montagne, presentano ripetizioni di forme secondo il determinarsi di condizioni fisiche adeguate. Le perturbazioni dell'economia sono sì imprevedibili, ma alcune regole del mercato sono ben note e si applicano sempre.

Ordine e disordine

Nel campo della materia, un esempio di strutture molto ordinate sono i cristalli: una o poche specie molecolari, immobilizzate da regole fisse di interazione che lasciano poca libertà di scelta nel disporsi delle configurazioni. Tra i sistemi più disordinati si possono citare i gas ad alta temperatura: miliardi di particelle molecolari in rapido movimento, ciascuna molecola va

---

[23] *Caos*: definibile come "forma di evoluzione temporale di un sistema in cui la differenza tra due stati che sono inizialmente simili cresce esponenzialmente col tempo"; questa proprietà viene detta "forte dipendenza dalle condizioni iniziali" [Firth, 1991; Ruelle, 1992; Vulpiani, 1994]. Un'altra efficace definizione è "pseudorandom noise" (lett.: rumore apparentemente casuale) [Elbert *et al.*, 1994]. Questo tipo di comportamento fu sospettato da H. Poincarè attorno al 1900, ma non è stato accessibile all'indagine fino allo sviluppo dei calcolatori elettronici. Lo studio scientifico del caos viene fatto risalire agli studi di E. Lorenz in campo meteorologico [Lorenz, 1963].

dove gli urti casuali con le altre e le proprie vibrazioni interne la spingono. In termini tecnici, questo stato si chiama equilibrio termodinamico, ed in esso l'entropia (funzione che definisce la probabilità di un sistema di esistere in un certo modo) raggiunge il suo valore massimo. Chiamiamo questo stato *disordine*, perché le particelle non "ubbidiscono" a nessun "ordine", non presentano nessuna "organizzazione", nessuna "forma" che permetta di distinguere il sistema da un altro fatto dello stesso materiale, nessuna "coerenza" né nella disposizione, né nel moto. Quando il disordine, compatibilmente alla natura del sistema considerato ed alla sua temperatura, ha raggiunto il suo massimo, nessun processo potrà verificarsi tale da poter riportare nel sistema qualche tipo di ordine, se esso è isolato dall'ambiente.

Tra ordine perfetto e disordine totale, esiste un'infinita varietà di forme intermedie, in cui la fissità convive con la variabilità: è il dominio della *complessità*. Nei sistemi complessi (ed in primis in quelli biologici) l'ordine ed il disordine convivono e "collaborano" al buon funzionamento del sistema stesso: in estrema sintesi, si potrebbe affermare che mentre l'ordine garantisce costanza dei parametri ed interscambio significativo di informazioni, il "disordine" garantisce l'accesso alla novità ed alla diversificazione.

Le variabili fisiologiche controllate da sistemi omeodinamici sono in continua oscillazione tra un massimo e un minimo consentiti, ma tale variabilità può essere più o meno regolare, ritmica, in dipendenza dalle condizioni iniziali e da molteplici fattori condizionanti. Ora è risultato evidente che tutti i sistemi dotati di tali caratteristiche sono soggetti al caos, e, fatto ancora più sorprendente, che il caos non è sempre un fenomeno negativo, in quanto è elemento di flessibilità e generatore di diversità.

Il caos è quindi un "comportamento" della materia tale per cui *le configurazioni che essa può assumere dipendono sensibilmente dalle condizioni iniziali*, da meccanismi di amplificazione e di retroazione e da fenomeni di coerenza (moti collettivi) [Ruelle, 1991]. Il ruolo dei fenomeni caotici in medicina comincia ad essere studiato e compreso negli ultimi anni, grazie a studi condotti soprattutto in cardiologia e neurologia, ma certamente il campo è molto aperto anche per la biologia cellulare, la farmacologia e l'immunologia.

Una buona parte delle applicazioni pratiche della teoria del caos in medicina sono state avanzate in cardiologia. È stato riportato [Goldberger *et al.*, 1990] che la frequenza cardiaca di un individuo sano varia nel tempo con periodicità intrinsecamente caotica e non, come si riteneva finora, secondo un normale ritmo sinusale influenzato solo dai sistemi omeodinamici. Osservando tali variazioni secondo scale temporali diverse (minuti, decine di minuti ed ore) si vedono fluttuazioni simili, che ricordano un comportamento frattale[24], nel dominio del tempo anziché in quello dello spazio. Non si tratta, ovviamente, di aritmia, ma di oscillazioni del ritmo normale.

Tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate all'elettroencefalogramma per costruire modelli di funzionamento della corteccia cerebrale [Babloyantz and Lourenco, 1994]. In questi modelli, i vari stati comportamentali (sonno, veglia, attenzione, ecc.) sono visti come un'attività corticale *caotica* nello spazio e nel tempo, soggetta però ad un controllo che ne aumenta la coerenza per collegamenti provenienti dal talamo o da altre aree (ad esempio la corteccia visiva riceve informazioni dalle vie ottiche). È stato sostenuto che le

---

[24] *Frattale*: Oggetto con una complessa struttura sottilmente ramificata, dotato di dimensione frazionaria ed autosomiglianza (invarianza rispetto al cambiamento di scala).

dinamiche caotiche possono fornire la possibilità di codificare un infinito numero di informazioni, perché sono come la “riserva” di un infinito numero di orbite[25] periodiche instabili [Babloyantz and Lourenco, 1994].

L’immunologia è un campo in cui i comportamenti caotici sono studiati con particolare interesse, in quanto in tale settore si manifesta con evidenza la cooperazione tra fenomeni improntati a stabilità e regolarità (il mantenimento dell’identità biologica dell’individuo) e fenomeni caratterizzati da variabilità ed oscillazione (la comparsa di sempre nuove specificità recettoriali, i complessi controlli incrociati delle varie cellule implicate nel *network* idiotipo-anti idiotipo[26] e nella rete delle citochine).

Un esempio di oscillazione irregolare di una variabile in immunologia è il comportamento della risposta anticorpale ad un antigene quando essa sia valutata nel tempo con un sistema che evidenzi le variazioni di cellule B antigene-specifiche. Tale andamento è così aperiodico da poter essere definito caotico, ma l’origine della complessità nel caso di sistemi oscillanti di questo tipo potrebbe essere relativamente semplice, risultando, a volte, dall’interazione fra più sistemi oscillanti ciascuno singolarmente descritto da un modello preda-predatore tipo Volterra-Lotka[27] [Bellavite *et al.*, 1995].

La produzione anticorpale specifica come risposta ad una sollecitazione antigenica è un processo complicato, la cui regolazione coinvolge l’interazione di parecchi tipi cellulari: linfociti B, T, macrofagi. Le interazioni tra cellule e molecole da esse prodotte sono spesso del tipo a feed-back. Ad esempio, gli anticorpi prodotti sono a loro volta antigeni per altri anticorpi (gli anticorpi che riconoscono come antigene il sito combinatorio di altri anticorpi si chiamano anti-idiotipi), il tutto composto di una catena circolare di reazioni che coinvolge un gran numero di cloni, che formano il repertorio delle immunoglobuline.

È accertato che il *network* formato dall’interazione idiotipo-anti-idiotipo gioca un importante ruolo nella regolazione della risposta immune, potendo alternativamente assumere carattere soppressivo o stimolatorio e quindi divenendo fonte di oscillazioni.

---

[25] *Orbite (o traiettorie)*: le linee (solitamente curve) formate da successivi punti che definiscono il sistema nello spazio delle fasi (rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile dinamica. Un punto in questo spazio indica lo stato del sistema in un determinato istante).

[26] *Idiotipo*: Regione della parte variabile di un anticorpo che viene legata da un altro anticorpo specifico (quest’ultimo detto anti-idiotipo).

[27] Volterra e Lotka nel 1926 proposero un semplice modello di tipo prede-predatore per cercare di spiegare i fenomeni oscillatori riguardanti la cattura di alcune specie di pesci nell’Adriatico. Se **N(t)** è la popolazione della preda e **P(t)** è quella del predatore al tempo **t**, allora il modello potrà essere scritto come

$$\frac{dN}{dt} = N(a - bP) \qquad \frac{dP}{dt} = P(cN - d)$$

dove la variazione delle prede (**dN**) nell’intervallo di tempo **dt** è proporzionale al numero delle prede **N** moltiplicata per un valore dato dalla differenza di un parametro **a** (andamento esponenziale della crescita delle prede se non vi fosse il predatore) meno un parametro **bP** (densità di popolazione del predatore), mentre la variazione della popolazione dei predatori (**dP**) è proporzionale al numero dei predatori **P** moltiplicato per un valore dato dalla differenza tra un parametro **cN** (proporzionale al numero di prede disponibili) meno un parametro **d** (andamento esponenziale della scomparsa del predatore in assenza di prede). Mediante queste equazioni viene descritto in modo efficace l’andamento inverso ed oscillatorio del numero di prede e predatori in un certo territorio.

Un'altra fonte di oscillazioni può essere data dalle cellule T suppressor (Ts), che sono in grado di regolare negativamente le cellule T helper (Th), in grado, a loro volta, di amplificare la risposta immune [Andrighetto and Zoller, 1987; Bellavite *et al.*, 1995]. È certo quindi che dinamiche caotiche sono presenti normalmente nell'omeostasi di reti a componenti multiple ed incrociate come le citochine, i neuropeptidi, il sistema endocrino, le reti idiotipo-anti-idiotipo, l'equilibrio HLA-recettori immunitari.

Analizzando le dinamiche dell'andamento della produzione di un certo anticorpo specifico e dell'anticorpo anti-anticorpo, si è visto che esse presentano sempre delle oscillazioni in cui si vedono le loro concentrazioni fluttuare inversamente con picchi ricorrenti ogni circa 80 giorni. Anche altri Autori hanno riportato che simili oscillazioni sono alquanto irregolari, caotiche [Perelson, 1989].

Concludendo, la risposta immune ad un antigene è un fenomeno che si presenta sotto forma di un processo caotico quando si osservano le oscillazioni della produzione anticorpale o della totalità delle cellule T specifiche, ma sia la modellizzazione matematica sia la sperimentazione ha dimostrato che esso è la risultante dell'interazione di più fenomeni ciclici regolari (periodici). In altre parole, il comportamento caotico di una variabile come la concentrazione di anticorpi è la risultante di molti comportamenti periodici, nessuno dei quali prevale in condizioni ordinarie. Dall'interazione di più parametri che controllano una determinata funzione (ad esempio la concentrazione di anticorpi) nasce un comportamento caotico. Ciò conferisce al sistema una grande flessibilità perché opportune perturbazioni (anche inizialmente piccole, come quelle di una piccola dose di antigene) possono rapidamente spostare il comportamento di uno o più cloni cellulari.

La descrizione di sistemi più o meno complessi in cui più componenti interagiscono in modo non-lineare, non può quindi trascurare i fenomeni caotici considerandoli dei disturbi di una teoria per altri versi perfetta, ma deve trovare gli strumenti e le vie per integrarli con la teoria precedentemente ritenuta sufficiente. In altre parole, nella variabilità dei fenomeni oggetto di studio, si deve cercare di distinguere il vero "disturbo" (*noise*), legato a fluttuazioni del tutto casuali e disordinate o all'imprecisione delle misure, dall'oscillazione che si presenta con caratteri di a-periodicità per ragioni comprensibili e spiegabili. A questo proposito è stato introdotto il concetto di *caos deterministico,* indicando appunto il fenomeno variabile ed impredicibile, ma soggetto a leggi deterministiche [Casati, 1991].

Attrattori

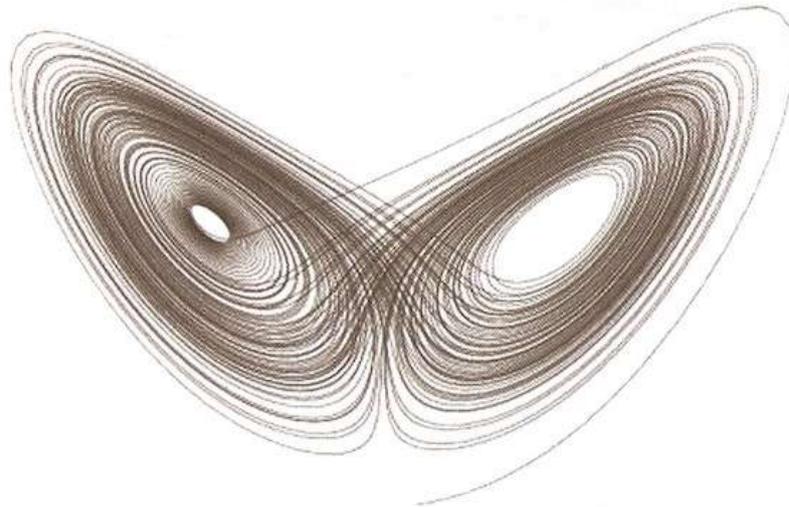
Il comportamento dei sistemi complessi segue regole di non-linearità che spesso li pongono in continuo cambiamento, ma tale cambiamento, quando è fisiologico, è sempre soggetto a controllo. Secondo modelli matematici, si possono descrivere le traiettorie dei sistemi dinamici secondo il concetto di attrattore. L'attrattore è l'insieme dei punti rappresentanti lo stato di un sistema dinamico in tempi (cicli) successivi in uno spazio a varie dimensioni. In altre parole, potrebbe essere definito come la forma geometrica nello spazio delle fasi[28] verso

[28] *Spazio delle fasi (o spazio degli stati)*: rappresentazione grafica in cui ad ogni asse è associata una variabile dinamica. Un punto in questo spazio indica lo stato del sistema in un determinato istante. Ogni cambiamento di stato del sistema produce nello spazio delle fasi uno spostamento del punto, che descrive una certa traiettoria. Questi modelli geometrici possono essere bidimensionali, tridimensionali, o di qualsiasi dimensione a seconda del numero delle variabili considerate.

cui tutte le traiettorie convergono e entro cui sono mantenute nel tempo.

Esistono vari tipi di attrattori:

a) l'attrattore *puntiforme*, in cui il sistema si situa in un solo stato e vi rimane: ad esempio, un peso lasciato cadere su una superficie dopo alcuni rimbalzi si ferma e così rimane;
b) l'attrattore *periodico*, descrive un sistema che passa attraverso cicli o sequenze ripetitive, come un pendolo che oscilla in assenza di attriti. La periodicità può essere più o meno complessa. Per un oscillatore periodico la forma dell'attrattore nello spazio delle fasi è una curva chiusa detta ciclo-limite[29];
c) l'attrattore *strano (o caotico)*, rappresentato da una regione nello spazio che descrive traiettorie che variano ad ogni ciclo. Tali traiettorie occupano uno spazio non infinito, ma sono rappresentate da un insieme infinito di punti (ovvero non si ripetono mai esattamente uguali).

Figura 5. Attrattore di Lorenz. Le traiettorie sono il risultato della serie di punti situati nello spazio tridimensionale (x,y,z) ottenuti dall'iterazione delle seguenti equazioni:
x(0) = y(0) = z(0) = 1
x (n+1) = x(n)+(-a*x(n)*dt)+(a*y(n)*dt)
y(n+1)=y(n)+(b*x(n)*dt)-(y(n)*dt)-z(n)*x(n)*dt)
z(n+1)=z(n) +(-c*z(n)*dt)+(x(n)*y(n)*dt)

Il primo attrattore strano descritto fu quello di Lorenz (figura 5), che rappresenta un sistema dinamico consistente di tre equazioni differenziali non-lineari. Tale sistema disegna delle orbite divergenti, che non si incontrano mai su uno stesso piano, ma che mostrano traiettorie comunque "attratte" da due soli punti nello spazio tridimensionale.

È importante a questo punto notare che le funzioni biologiche e fisiologiche reali hanno più di un attrattore, a seconda delle condizioni in cui operano. L'esistenza di più attrattori

[29]*Ciclo-limite*: attrattore che descrive traiettorie in forma di curve chiuse approssimativamente circolari o ellittiche.

deriva sia dalla natura dinamica del sistema (evolve nel tempo, potendosi quindi modificare l'attrattore al variare dei parametri), sia dal fatto che nessun sistema fisiologico è propriamente isolato, ma risente degli influssi di informazioni e di energie provenienti da altri sistemi. Quando due sistemi non-lineari sono in qualche modo accoppiati, la modificazione dell'uno esercita un effetto perturbante anche sull'altro. Il caos, perciò, è "cumulativo": sistemi accoppiati sono più suscettibili di andare incontro al caos rispetto a sistemi isolati; sistemi complessi in cui vi sono molteplici attrattori sono più caotici delle loro singole parti prese singolarmente.

In condizioni di normale omeostasi, se un sistema è perturbato da influenze esterne, il suo comportamento tende a tornare verso l'attrattore. Tuttavia, in prossimità dei "punti di biforcazione"[30], una perturbazione può "forzare" il sistema nel bacino di un altro attrattore, nel cui ambito esso poi rimane. L'esistenza di molteplici attrattori per uno stesso sistema fa sì che il passaggio da un attrattore all'altro possa essere un fenomeno discontinuo e marcato dall'irreversibilità: il suo stato reale in un certo istante dipende anche dalla "storia" precedente.

Il concetto di attrattore comincia ad avere notevoli applicazioni in fisiologia ed in farmacologia ed in particolare per quanto riguarda la farmacodinamica [van Rossum and de Bie, 1991]. Nella teoria farmacocinetica classica la situazione è semplice perché l'attrattore è un singolo punto ed informazioni adeguate possono essere ottenute misurando una singola variabile come la concentrazione del farmaco o di un suo metabolita nel sangue. Nel campo della farmacodinamica, che esamina anche gli effetti dei farmaci, la situazione è più complessa e l'attrattore può essere di tipo caotico, o strano. L'effetto indotto da un farmaco non è una singola entità, un singolo meccanismo modificato, ma un cambiamento di diverse variabili simultaneamente, ciascuna delle quali è interrelata con le altre in modo non-lineare. Ciò implica che una dose di farmaco su un sistema complesso, come ad esempio il sistema cardiovascolare o nervoso, può indurre cambiamenti imprevedibili. La stessa dose di farmaco può produrre diversi effetti in diverse occasioni a causa della grande sensibilità alle condizioni iniziali. È vero che la variabilità può essere superata dalla media statistica di molte osservazioni, ma gli autori sopra citati sostengono che se il sistema è caotico (cosa che differisce dalla casualità e dalla variabilità biologica) l'uso delle medie non è appropriato, perché annulla proprio la possibilità di prevedere eventi importanti che avvengono a livello individuale.

Frattali

In natura, non solo i fenomeni oscillanti, ma anche le *forme* mostrano sempre una caratteristica commistione di ordine e di irregolarità, che assume frequentemente l'aspetto di strutture simmetriche (ma mai totalmente speculari), di fini suddivisioni e ramificazioni (ma mai totalmente geometriche), di somiglianze tra organismi distinti (ma mai completamente sovrapponibili). Anche questo tipo di "ordine nascosto" fa parte dei fenomeni caotici e va sotto il nome di geometria frattale.

La geometria frattale è la geometria che meglio si adatta allo studio del caos. Il termine fu coniato nel 1975 da B.B. Mandelbrot ed acquisì ampia notorietà nel mondo scientifico a

---

[30] *Biforcazione*: cambiamento discontinuo dell'attrattore di un sistema dinamico.

partire dai primi anni ‘80 [Mandelbrot, 1982]. Le forme frattali possono essere generate al calcolatore con algoritmi[31] più o meno complessi. Mediante queste operazioni, appaiono figure bi o tridimensionali con gran varietà di forme diverse, presenza di sottili ramificazioni che si possono seguire nei più fini dettagli ed autosomiglianza, in modo che ingrandendo una parte della struttura è possibile rilevare dettagli che si ripetono a diverse scale di ingrandimento. Molte figure di questo tipo, specialmente se eseguite a colori, appaiono anche particolarmente belle, presentando un insieme attraente di varietà e di regolarità. Anche l’attrattore di Lorenz (figura 5) ha una tipica struttura a frattale: le linee delle traiettorie che esso disegna formano delle bande finemente ed irregolarmente spaziate, secondo uno schema a frattale che si osserva su qualunque scala di ingrandimento e di definizione. Per osservare un maggior numero di bande, è sufficiente aumentare il numero delle iterazioni[32].

Molti oggetti naturali, apparentemente disordinati, godono di queste proprietà, per cui i frattali sono strumenti utili per descrivere una gran varietà di fenomeni fisici e di forme naturali: nel mondo inanimato sono frattali i fulmini, il delta dei fiumi, molti tipi di aggregati cristallini inclusi i fiocchi di neve, le configurazioni di fluidi non miscibili, gli strati sedimentari che costituiscono montagne quali le Dolomiti; in biologia, gli esempi di frattali si moltiplicano e comprendono le strutture ramificate dei vasi sanguigni, il sistema di Purkinje che conduce i segnali elettrici nel cuore, dell’albero respiratorio, le radici, i rami e le foglie degli alberi, molti fiori, gli ammoniti, le ramificazioni dei mixomiceti, le arborizzazioni dendritiche dei neuroni, gli aggregati molecolari non cristallini (come il glicogeno), le pieghe ed i villi della mucosa intestinale [Sander, 1986; Goldberger *et al.*, 1990; Sommaruga, 1992; Sommerer and Ott, 1993; Nonnemacher *et al.*, 1994].

Nella formazione degli oggetti con dimensioni frattali si assiste ad una particolare interazione tra eventi stocastici (casuali) ed eventi determinati dallo stato del sistema fisico che va crescendo. Tale tipo di crescita, detto anche *aggregazione per diffusione*, molto probabilmente ha avuto un ruolo fondamentale nella nascita della vita sulla terra e lo ha continuamente nei processi di accrescimento fisici e biologici [Sander, 1986].

Il formarsi e l’accrescimento di tali strutture è bene descritto dalle leggi e dalle formule dei frattali, così che oggi, con l’ausilio indispensabile dei calcolatori, si riesce a “simulare” graficamente molti oggetti che finora sfuggivano, per la loro complessità, a qualsiasi analisi formale e quantitativa. Per misurare la variabilità e quindi la complessità di strutture ramificate o frastagliate si può ricorrere al calcolo della dimensione frattale[33], un parametro che consente l’assegnazione di un valore numerico preciso [Nonnemacher *et al.*, 1994]. Si può calcolare la dimensione frattale di oggetti reali come litorali, montagne, nubi, ecc. Le arterie umane hanno dimensione frattale di 2.7 [Jurgens *et al.*, 1990]. Anche il DNA ha un’organizzazione a frattale! [Peng *et al.*, 1994].

Particolarmente interessante, per il discorso sviluppato a riguardo delle oscillazioni di

---

[31]*Algoritmo*: elenco di istruzioni che specifica le operazioni da svolgere per risolvere un determinato problema.

[32]*Iterazioni*: successive soluzioni delle equazioni, in cui il risultato della precedente viene posto come variabile nella successiva.

[33]*Dimensione frattale*: Misura della complessità di una struttura. In una struttura rappresentabile da una linea chiusa su un piano (ad esempio, la costa di un’isola, il contorno di una cellula, ecc.), la dimensione frattale va da 1 a 2, al crescere dell’irregolarità, o della “rugosità” del perimetro.

parametri fisiologici, è l'osservazione fatta che la frequenza del battito cardiaco nei soggetti normali ha un andamento caotico e che l'andamento delle variazioni di frequenza spontanee segue uno stesso schema se osservato su periodi di ore o di minuti, con una sorprendente autosomiglianza, tipica del comportamento a frattale [Goldberger *et al.*, 1990; Goldberger, 1996].

L'organizzazione frattale può essere studiata anche su sistemi in coltura di tessuti o di microrganismi. Per quanto riguarda i primi, si può citare lo studio della ramificazione dei piccoli vasi nella membrana corion-allantoidea del pollo [Kurz *et al.*, 1994]. La velocità di crescita delle cellule endoteliali e delle altre cellule che costituiscono la rete vasale è stata misurata sia come densità di cellule per area di superficie che come dimensione frattale. Si è visto, tra l'altro, che l'aggiunta di un fattore di crescita (*Vascular Endothelial Growth Factor*) aumenta il numero di cellule ma aumenta anche la dimensione frattale (da 1.4 a 1.8 circa) dei vasi neoformati: esso interviene quindi nella organizzazione delle ramificazioni e nell'aumento di complessità. Per quanto riguarda i microrganismi, ad esempio, sono state misurate, in colonie fungine crescenti su agar, le variabili come la "rugosità", la "altezza" e la "autosomiglianza" delle colonie. Tali variabili dipendono dalla concentrazione del glucosio nel mezzo in modo indipendente l'una dall'altra [Matsuura and Miyazima, 1994].

La misura dell'irregolarità della forma è stata utilizzata in studi-pilota anche nella diagnostica istopatologica dei tumori [Landini and Rippin, 1994]. Mentre il profilo di una sezione della mucosa normale del pavimento della bocca è risultata avere una dimensione frattale di 0.97, quello di una sezione di un carcinoma aveva dimensione di 1.61, documentando quindi in termini numerici la maggiore irregolarità. Forme di cheratosi con severa displasia davano valori intermedi.

La membrana delle cellule leucemiche (leucemia "*hairy-cell*") ha una dimensione frattale tra 1.29 e 1.37, mentre quella dei linfociti T normali è tra 1.12 e 1.23 [Nonnemacher, 1994]. È chiaro che per fare la diagnosi in questo caso non servono complicati calcoli matematici, essendo determinanti l'osservazione al microscopio ottico e l'immunocitochimica, ma è pure significativo il fatto che si sia trovato un modo per trasformare un giudizio qualitativo (e per questo in un certo modo soggettivo) in un numero oggettivo.

Dinamiche cerebrali e mentali

Quell'aspetto della complessità che parrebbe porre un limite alla conoscenza scientifica, la perdita di possibilità di previsione globale, ha un risvolto positivo: la natura può impiegare il caos in modo costruttivo. Attraverso l'amplificazione di piccole fluttuazioni, il caos può fornire ad un sistema naturale diverse possibilità di configurazione e di comportamento, quindi la flessibilità rispetto al mutare dell'ambiente. L'evoluzione biologica chiede variabilità ed il comportamento caotico dei sistemi fornisce una sorta di "strutturazione" a tale variabilità, in modo che essa può essere in qualche modo controllata e posta al servizio dell'evoluzione stessa. Tutto ciò assume particolare significato se si pensa al sistema complesso per eccellenza, che è il cervello umano.

Secondo la scienza classica deterministica dei tempi di Laplace, ogni evento naturale dovrebbe avere la sua specifica causa dello stesso ordine di grandezza. Ciò significa che cause di entità relativamente trascurabile non potrebbero generare eventi notevoli. Ma recentemente sono state fornite molte dimostrazioni del fatto che sistemi caotici di vario tipo possono essere influenzati ed addirittura "regolati" da minime perturbazioni dei parametri di controllo del sistema [Shinbrot *et al.*, 1993; Petrov *et al.*, 1993; Moss, 1994; Schiff *et al.*, 1994; Elbert *et al.*, 1994; Bellavite *et al.*, 1995; Goldberger, 1996].

Che il cervello degli organismi superiori rappresenti un esempio di estrema complessità strutturale e dinamica è fuori dubbio. L'assemblaggio di un sistema nervoso può richiedere *miliardi* di precise connessioni tra cellule nervose ma anche tra queste e cellule muscolari e di altri tessuti. Il cervello umano contiene oltre 10^{11} neuroni, molti dei quali hanno migliaia di connessioni con altri neuroni. Ma non si tratta solo di un problema quantitativo: anche se l'organizzazione dei neuroni sembra essere così strettamente simile in tutte le aree neocorticali, esse compiono tuttavia molte funzioni completamente differenti. Questo è in parte spiegato dal fatto che le sinapsi si formano con una specificità capace di discriminare tra milioni di neuroni. A questa precisa discriminazione dei collegamenti neuronici contribuiscono le neurexine, proteine superficiali delle terminazioni nervose di cui esistono oltre mille isoforme includenti recettori capaci di operare il riconoscimento tra cellule.

Le oscillazioni delle scariche della corteccia cerebrale sono probabilmente molto importanti per garantire il coordinamento di diversi gruppi di cellule e di centri nervosi. Tecniche di analisi non-lineare possono essere applicate all'elettroencefalogramma per costruire modelli di funzionamento della corteccia cerebrale. In questi modelli, i vari stati comportamentali (sonno, veglia, attenzione, ecc.) sono visti come un'attività corticale caotica nello spazio e nel tempo, soggetta però ad un controllo che ne aumenta la coerenza per collegamenti provenienti dal talamo od altre aree (ad esempio la corteccia visiva riceve informazioni dalle vie ottiche).

Si tratta quindi di un sistema incredibilmente complesso, nel quale l'approccio microscopico, attraverso lo studio delle proprietà di singoli neuroni, non permette di comprendere i fenomeni della percezione se non è accompagnato da osservazioni sull'attività globale e cooperativa, dipendente dal simultaneo coinvolgimento di milioni di unità. E qui è risultato evidente il comportamento tipicamente caotico, vale a dire la tendenza di vasti insiemi di neuroni a transizioni improvvise e simultanee, da un certo grado di attività complessa ad un altro, in risposta a stimoli anche molto piccoli. La rappresentazione nello spazio delle fasi di elettroencefalogrammi generati da modelli computerizzati, che riflettono l'attività complessiva del sistema olfattivo a riposo o durante percezioni, rivela che in entrambi i casi l'attività cerebrale è caotica, con una transizione ad immagini più ordinate, più approssimate a moti periodici, durante la percezione.

L'attività caotica dei neuroni cerebrali sembra derivare dalla mutua eccitazione di due o più aree, in assenza di una comune frequenza di oscillazione. Ne risulta una notevole sensibilità ed instabilità del sistema, e la capacità di creare nuovi quadri d'attività in rapporto all'apprendimento. I sistemi caotici possono agire entro ampi spettri di condizioni per la loro flessibilità, e quindi i vantaggi funzionali di tali dinamiche sono importanti, non soltanto per il sistema nervoso ma anche per altri sistemi, come le pulsazioni cardiache, che sono sotto il controllo del sistema nervoso.

La capacità del cervello di rispondere in modo flessibile alle sollecitazioni del mondo esterno e di generare nuovi tipi di attività, compreso il concepire idee nuove, è connessa alla tendenza di ampi gruppi di neuroni a passare bruscamente e simultaneamente da un quadro complesso di attività ad un altro in risposta al più piccolo degli stimoli. Questa capacità è una caratteristica primaria di molti sistemi caotici. "*L'emergenza di stati mentali* - sostiene K. Mainzer - *è spiegata dall'evoluzione di parametri d'ordine (macroscopici) di insiemi di unità cerebrali che sono causati da interazioni non-lineari (microscopiche) di cellule nervose in strategie di apprendimento lontano dall'equilibrio termico*" [Mainzer, 1994].

L'importanza del caos nelle funzioni cerebrali è tale che alcuni autori si sono spinti a considerare questo fenomeno la base per la creatività intellettuale o addirittura il

corrispondente fisiologico dell'esistenza di un libero volere [Crutchfield *et al.*, 1986; Freeman 1991]. A livello mentale - si suggerisce - il caos come amplificazione di fluttuazioni potrebbe essere il motore della creatività e come generatore di imprevedibilità potrebbe essere garanzia di libero arbitrio, pur in un mondo governato da leggi esatte. In altre parole, le dinamiche caotiche fornirebbero la possibilità di codificare un infinito numero di orbite periodiche instabili.

Se la materia di cui è costituito il nostro organismo ed in particolare il cervello obbedisse totalmente al determinismo causale come lo pensava Laplace[34], ogni evento neurale avrebbe una causa fisica proporzionata, a sua volta connessa ad altre cause analoghe precedenti, per cui difficilmente potrebbero ipotizzarsi eventi neurali (con correlati comportamentali) non determinati dalla catena della cause fisiche. Ogni vera libertà sarebbe esclusa. Ma si è sostenuto che i sistemi naturali lontano dall'equilibrio presentano comportamenti dinamici "complessi", al limite tra ordine e caos[35]. Questa classe di comportamenti dinamici è stata rappresentata per analogia come una transizione di fase tra le due classi fondamentali, fase "solida" (ordine, computabilità) e fase "fluida" (caos, incomputabilità), dei comportamenti dinamici in generale. È intuitivo che in tale condizione limite un sistema è dotato di un certo grado di ordine ma insieme ne è svincolato e possiede una certa creatività e libertà.

Questa ipotesi non fa che estendere la prospettiva di azione degli eventi mentali quale ipotizzata già da altri che l'hanno paragonata a quella dei campi di probabilità della meccanica quantistica su eventi probabilistici sinaptici, che sarebbero quantizzabili[36]. L'influenza mentale sugli eventi sinaptici potrebbe infatti esponenzialmente amplificarsi attraverso la nota, estrema sensibilità delle dinamiche caotiche alle piccole perturbazioni. La presenza di caos deterministico è stata dimostrata su semplici sistemi neuronali "*in vitro*", e così pure la possibilità di controllare i sistemi caotici, cioè di rendere il loro comportamento regolare o periodico; o viceversa di "anticontrollare" comportamenti periodici inducendo il caos [Babloyanz and Lourenco, 1994].

---

[34] Matematico francese vissuto nel diciottesimo secolo, che sosteneva che, se si conosce lo stato di un sistema in un certo istante e le leggi che ne regolano le modificazioni, si potrebbe con certezza prevederne il comportamento futuro: "*Se noi immaginassimo un'intelligenza che a un istante dato comprendesse tutte le relazioni fra le entità di questo universo, essa potrebbe conoscere le rispettive posizioni, i moti e le disposizioni generali di tutte quelle entità in qualunque istante del passato e del futuro*" (da *Essai philosophique sur les Probabilités* di Pierre Simon de Laplace, 1776).

[35] Già nel 1903 il matematico Poincaré riconosceva questo fatto: "*Se pure accadesse che le leggi naturali non avessero più alcun segreto per noi, anche in tal caso potremmo conoscere la situazione iniziale solo approssimativamente. Se questo ci permettesse di prevedere la situazione successiva con la stessa approssimazione, non ci occorrerebbe di più e dovremmo dire che il fenomeno è stato previsto, che è governato da leggi. Ma non sempre è così; può accadere che piccole differenze nelle condizioni iniziali ne producano di grandissime nei fenomeni finali. Un piccolo errore nelle prime produce un errore enorme nei secondi*" (da Science et Méthode di Henri Poincaré, 1903).

[36]*Quantizzazione*: si riferisce all'esistenza del "*quanto*", cioè di una suddivisione in parti discrete, a loro volta non suddivisibili. Il termine deriva dalla fisica dei quanti, che sono essenzialmente dei "pacchetti" di luce. La quantità più piccola di luce è un "quanto". Non si può ad esempio avere mezzo quanto, ma o *un quanto* o *niente*. Anche conoscendo esattamente le condizioni di un sistema fisico, la certezza statistica che un fenomeno fisico si verifichi non è assoluta, dipende dalla scala che si considera. Su piccola scala, non si può essere certi che dopo un certo tempo la situazione del sistema considerato sia proprio quella. Vi è quindi, nel campo dei fenomeni quantizzabili, una notevole imprevedibilità.

Da una prospettiva ancora più ampia di discussione del problema, vi sono valide ragioni per sostenere che l'esercizio della libera volontà presuppone *necessariamente* che il suo strumento materiale (cervello) non sia rigorosamente deterministico, ma sia soggetto all'indeterminatezza inerente alla materia atomica (fluttuazioni quantistiche) ed alla materia vivente (sistemi lontani dall'equilibrio) [Zatti, 1993].

In conclusione si può formulare l'ipotesi che eventi mentali attraverso piccole perturbazioni potrebbero interferire per esempio sulla frequenza del campo elettromagnetico che può modulare azioni di neurotrasmettitori, ed infine modificare dinamiche del sistema, attrattori e campi delle forme.

3.

MODELLI OMEODINAMICI E RETI

Si è visto che i sistemi viventi sono controllati da cicli di reazioni e contro-reazioni che costituiscono la cosiddetta regolazione *omeodinamica*. Tali "cicli" non sono altro che il ripetersi della stessa operazione in cui il risultato del ciclo precedente serve come base per il successivo. Ad esempio, alla fine di un ciclo di sistole-diastole il cuore riprende dalla condizione telediastolica, alla fine di un ciclo mitotico[37] la condizione delle due cellule figlie diventa a sua volta la condizione da cui parte una nuova mitosi, così ogni modificazione ritmica dell'organismo fa leva sullo stato precedente ed avviene secondo regole fisse (nell'analogia stabilita, la regola è la funzione matematica). Le variabili fisiologiche controllate da sistemi omeodinamici sono in continua oscillazione tra un massimo e un minimo consentiti.

A livello fisiologico, un sistema omeodinamico, nei suoi tratti fondamentali, consiste in un gruppo di elementi anatomici, biochimici e funzionali preposti a mantenere una variabile fisiologica entro un limite di oscillazione. La maggior parte dei sistemi omeodinamici è costituita da due o più sotto-sistemi che hanno un preciso e opposto ruolo nel mantenere l'equilibrio. Per esempio, la concentrazione ematica del glucosio è regolata da ormoni (glucagone ed insulina) che hanno su di essa effetti opposti, la fosforilazione delle proteine e nucleotidi è regolata da enzimi (kinasi e fosfatasi) che hanno effetti opposti, la circolazione del sangue è regolata da due sistemi (simpatico e parasimpatico) con effetti opposti, il sistema immunitario è regolato dall'attività di linfociti T helper e T suppressor (e, secondo le più recenti vedute, dai linfociti Th1 e Th2) con funzioni opposte, e così via. In determinate circostanze, l'attività relativa di due o più di questi sotto-sistemi dipende dalla presenza di specifiche sostanze regolatrici.

Analisi della retroazione

Volendo ridurre la complessità delle strutture e delle comunicazioni biologiche alle loro regole essenziali, sono molto utili modelli logico-matematici e geometrici. In questo capitolo si farà uso di questi modelli, iniziando da uno molto semplice che è qui presentato in relazione all'omeodinamica biologica. Nelle sezioni successive, si utilizzeranno anche algoritmi matematici e reti costruite con sistemi informatici per cercare di simulare in modo sempre più rispondente almeno alcuni dei fenomeni dell'essere vivente.

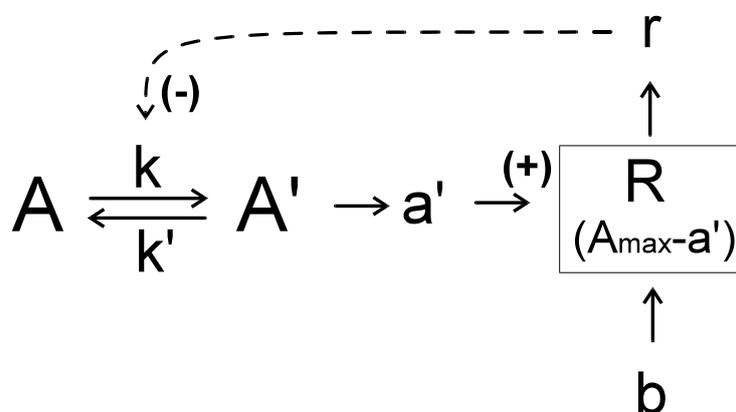
---

[37] *Ciclo mitotico*: il processo della divisione replicativa della cellula, per cui da una cellula madre derivano due cellule figlie uguali.

Il feed-back

Nella figura 6 viene rappresentato lo schema degli elementi fondamentali e delle comunicazioni esistenti in un semplice circuito omeodinamico. Qui di seguito si analizzerà minuziosamente questo modello, che è la base delle leggi che regolano la fisiopatologia e che costituisce il nucleo fondamentale anche di modelli più elaborati che saranno presentati successivamente.

Il modello è rappresentato fondamentalmente da un sistema a *feed-back*: esiste una certa *variabile* (in questo caso si considera la variabile **A/A'**) che può modificarsi in modo reversibile, ad esempio aumentando nel passaggio da **A** ad **A'** e viceversa diminuendo da **A'** ad **A**, grazie all'esistenza di meccanismi che spingono la reazione o la trasformazione nelle due direzioni (nel caso considerato **A→A'** ed **A'→A**). Chiamiamo tali meccanismi *sistemi effettori*, essendo essi capaci di effettuare la trasformazione o la modificazione della variabile considerata. Lo stato, livello, concentrazione, attività, numero (a seconda del parametro considerato) di **A** ed **A'** dipendono dal relativo "disequilibrio" dell'attività dei due sistemi effettori opposti. Nella figura 6, i parametri di controllo delle attività dei sistemi effettori **A→A'** ed **A'→A** sono denominate rispettivamente **k** e **k'**.

Figura 6. Schema di un tipico sistema omeodinamico. A/A': variabile dinamica; k, k': parametri di controllo dei sistemi effettori; a', r, b: segnali; R: sistema regolatore; A_{max}: valore massimo di riferimento di A (memoria del sistema).

Il sistema omeodinamico, quindi, è rappresentato da un anello di retroazione (*feed-back* negativo), in cui l'informazione sul risultato di una trasformazione o di una oscillazione di attività vengono rimandate, rivedute e corrette da un sistema regolatore, all'ingresso del ciclo.

Ovviamente, lo schema sopra riportato è limitato all'essenziale, dovendosi contemplare, se si volesse essere più completi, numerose varianti ed aggiunte. Ad esempio, si deve sapere che non esistono solo anelli di retroazione negativi (che garantiscono la stabilità), ma anche anelli positivi, in cui il prodotto della reazione contribuisce ad accelerare la trasformazione. Questo è il caso che si verifica durante la crescita di un tessuto, o quando si devono mettere in moto rapide ed intense modificazioni funzionali (amplificazione).

Affinché la normale omeodinamica sia garantita, l'attività dei sistemi effettori non avviene senza controlli reciproci e senza coordinamento con altri sistemi: a questo scopo, in ogni sistema omeodinamico sono inseriti uno o più *"sistemi regolatori"* che svolgono il

ruolo fondamentale di determinare quale “disequilibrio” **A/A’** debba essere raggiunto o mantenuto in ogni momento, *integrando* lo stato di **A/A’** con le esigenze del resto dell’organismo. Per far questo, il sistema regolatore deve “monitorare” lo stato di **A** ed **A’**, ricevendo da essi adeguata segnalazione (**a’** nella figura 6), e deve produrre un segnale di ritorno che viene recepito in senso stimolatorio o inibitorio (a seconda dei casi) dai sistemi effettori. Nella figura 6, il segnale regolatore è chiamato “**r**” ed è, semplificando, posto come inibitore del meccanismo **A→A’**. Il sistema regolatore è quindi capace di controllare i sistemi effettori ed è collegato ad altri sistemi da cui riceve informazioni utili alla scelta del controllo da effettuare (quest’ultimo aspetto è illustrato in figura 6 dal segnale “**b**”).

Associato al sistema regolatore vi è anche un controllo “intrinseco”, che potrebbe dirsi la “memoria” dei valori normali di **A** ed **A’**. I “valori normali” sono i limiti massimo e minimo del valore **A** (che oscilla tra **A** ed **A’**) al di sopra ed al di sotto dei quali il sistema regolatore si mobilita emettendo un segnale che influenza le attività dei sistemi effettori nel senso di riportare i valori nella norma. Nella figura 6 si è sinteticamente espresso tale concetto con la formula (A_{max} **-a’**) intendendo con questo il fatto che il sistema regolatore si attiva in base al confronto tra il valore massimo di **A** tollerabile (A_{max}) ed il segnale (**a’**) che indica la situazione reale, in quanto direttamente legato all’entità di **A’** in ogni momento. In questo schema, tanto più alto sarà **a’** rispetto ad A_{max}, tanto più intensa sarà la produzione di **r** e quindi l’inibizione del sistema effettore **A→A’**.

I limiti superiore ed inferiore cui si fa qui riferimento sono dati dalle condizioni strutturali intrinseche del sistema regolatore, condizioni che si potrebbero considerare in prima approssimazione come stabilite geneticamente. Tuttavia, è opportuno precisare che anche questi valori fissi di riferimento (“memoria”) nella realtà mutevole dell’organismo possono subire delle modificazioni. Si pensi, ad esempio, al fenomeno per cui molti parametri fisiologici e valori ematochimici cambiano con l’età, o al fatto che molti sistemi omeodinamici si adattano su diverse soglie di risposta quando compaiono malattie croniche.

Il concetto di sistema regolatore è più difficile da illustrare con esempi concreti rispetto a quello di sistema effettore, perché spesso non si tratta di un singolo “apparato” fisicamente definibile o di una singola molecola, come potrebbe essere una pompa ionica o un enzima, ma piuttosto una serie di “comportamenti” o di “vincoli” che i sistemi effettori subiscono nella loro attività in conseguenza della variazione di **A** o **A’**. Per semplicità e chiarezza a riguardo delle esemplificazioni che seguiranno e del modello che si vuole costruire, si può considerare il sistema regolatore come “esterno” ai sistemi effettori e ad essi collegato mediante un segnale in uscita capace di influenzarli in positivo (stimolazione) o in negativo (inibizione). Il caso più tradizionale e più noto di questo tipo di regolazione è rappresentato dal sistema endocrino, in cui la secrezione di un ormone da parte della ghiandola endocrina “X” (es.: ipofisi) è regolata dalla ghiandola “Y” (es.: tiroide o surrene), che viene attivata dal prodotto di “X” e produce un ormone capace, tra l’altro, di inibire la funzione della stessa ghiandola “X” controllata.

Una formula che simula le oscillazioni omeodinamiche

Ci si può chiedere se questa proprietà dei sistemi omeodinamici si presti a una modellizzazione di tipo logico-matematico. La risposta a questo quesito è positiva, anche se, ovviamente, qualsiasi modello non potrà mai esaurire la variabilità e la complessità dei sistemi biologici. Si tratta di concepire funzioni matematiche cicliche, o meglio *iterative*, in

cui il prodotto sia la base di partenza per il ciclo successivo. Il più semplice tra questi modelli matematici è probabilmente quello di seguito presentato, che consiste in una serie di equazioni non lineari molto semplici:

$\mathbf{A_i}$ **= valore iniziale della variabile A**
$$\mathbf{A_1 = A_i + A_i\, k\, (A_{max} - A_i)}$$
$$\mathbf{A_2 = A_1 + A_1\, k\, (A_{max} - A_1)}$$
$$\mathbf{A_3 = A_2 + A_2\, k\, (A_{max} - A_2)}$$
ecc.

dove la variabile **A** con un determinato valore di partenza $\mathbf{A_i}$ diviene $\mathbf{A_1}$, quindi $\mathbf{A_1}$ diviene $\mathbf{A_2}$, ecc. (procedimento detto *iterazione*) mediante una trasformazione che consiste nell'aggiunta algebrica alla variabile **A** di un valore determinato dalla stessa variabile **A** ad un certo istante moltiplicata per un parametro **k** e per un valore che è stabilito da un *limite massimo* $\mathbf{A_{max}}$. La stessa funzione iterativa è sintetizzabile in un semplice algoritmo:

$$\mathbf{A_{n+1} = A_n + A_n\, k\, (A_{max} - A_n)}$$

dove $\mathbf{A_{n+1}}$ è il valore di **A** nel ciclo successivo **n+1** che può essere calcolato in base a quello risultante dal ciclo precedente ($\mathbf{A_n}$) sommato della crescita dovuta al ciclo stesso, che è uguale ad $\mathbf{A_n}$ moltiplicato per un parametro di crescita **k** e per un fattore dato dalla differenza tra il massimo consentito ($\mathbf{A_{max}}$) ed $\mathbf{A_n}$.

Una funzione simile a questa fu descritta per la prima volta nel 1845 dal matematico Verhulst per analizzare l'andamento delle popolazioni. Qui la utilizziamo per descrivere l'evoluzione nel tempo del valore di "**A**", che potrebbe essere una qualsiasi variabile fisiologica reale o immaginaria. Ciò che conta, in questa sede, non è assegnare un preciso significato biologico o fisiologico ad "**A**", ma vedere come possono essere calcolate le sue variazioni in successivi cicli iterativi, fissando un valore iniziale e un valore massimo consentito. A tale scopo, si effettuerà una dettagliata serie di simulazioni al calcolatore, posti diversi valori di **A** e di **k**.

Anche se apparentemente arida in quanto necessariamente descritta con linguaggio matematico, l'analisi del comportamento di questa funzione si dimostra molto istruttiva e molto interessante anche per capire il funzionamento dei sistemi omeodinamici. Per questo l'analisi dei tracciati sarà qui svolta passo per passo, con una certa metodicità. Essa consentirà di precisare i concetti di *oscillazione, biforcazione, caos, attrattore* e *frattale* dal punto di vista matematico, in modo che sia poi più agevole trarre delle analogie con fenomeni fisiopatologici. È vero che questo tipo di formule matematiche non trovano ancora molte applicazioni pratiche dirette nella medicina ma, in ogni caso, non riteniamo che la fatica di affrontare con un po' di pazienza questo tipo di analisi sia mal impiegata. Questi concetti cominciano a far parte in modo sempre più ampio e capillare della cultura odierna e di varie discipline scientifiche, anche perché un grosso impulso a questo settore è dato dalla diffusione degli strumenti informatici.

La crescita (o il calo) additiva di ogni ciclo dell'iterazione che andiamo a considerare è

dipendente dall'andamento precedente, e limitata dal fatto che c'è un massimo raggiungibile: infatti, con l'aumento di $\mathbf{A_n}$ aumenta il numero da sottrarre al massimo raggiungibile e quindi si riduce il fattore di moltiplicazione ($\mathbf{A_{max}}$ -$\mathbf{A_n}$). Di conseguenza, è intuitivo che $\mathbf{A_{n+1}}$ tenda a crescere all'inizio, ma poi l'aumento dovuto ad ogni iterazione è sempre minore fino a fermarsi (plateau). La funzione, quindi, descrive un *feed-back* matematico abbastanza semplice. Ovviamente, quello che varia in questo caso è solo la *quantità* del valore **A**, cioè si valuta l'*ampiezza* delle variazioni, mentre la *frequenza* della ripetizione del calcolo è fissata e sempre uguale (quindi la *periodicità* è del tutto regolare).

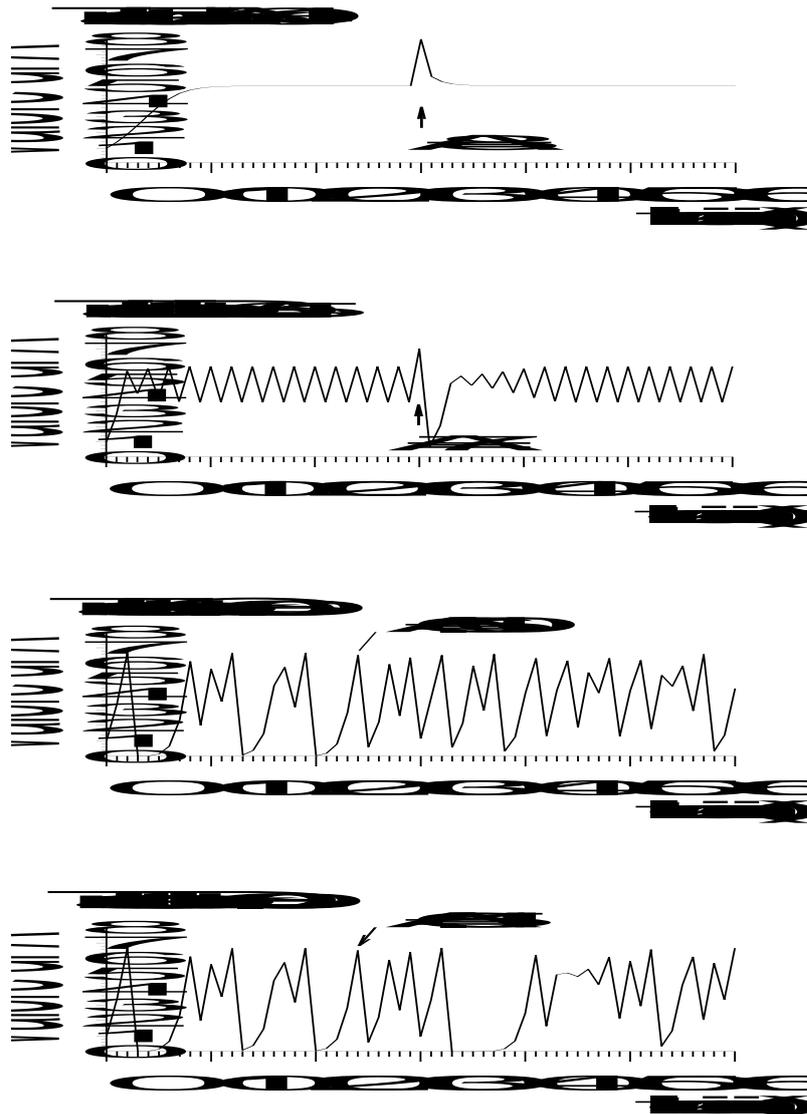
Le simulazioni che seguono sono state eseguite impostando la suddetta funzione nell'ambito del software *Sigma Plot*, utilizzando un comune *personal computer* (figura 7). Il valore di $\mathbf{A_{max}}$ è stato posto arbitrariamente al valore di 5. Ciò che conta, nella serie di esempi che seguono, è cogliere le discontinuità *qualitative* nell'evoluzione della funzione al variare di **k**. Ponendo sull'asse delle ascisse il numero delle iterazioni (cicli successivi) e sull'asse delle ordinate il valore di **A**, si ottengono le soluzioni illustrate nelle figure seguenti.

Ponendo il valore di $\mathbf{A_{iniziale}}$ = 1 e quello del parametro **k** a valori abbastanza bassi relativamente alla $\mathbf{A_{max}}$ (ad esempio 0.1), e sviluppando i calcoli iterativi, si ha una curva di crescita mostrata in figura 7A: all'inizio, finché $\mathbf{A_n}$ è molto più basso del massimo, la crescita è quasi lineare (in realtà, è esponenziale nella primissima parte, poi lineare). Quando però il valore comincia a crescere e ad avvicinarsi al massimo ($\mathbf{A_n}$ si avvicina ad $\mathbf{A_{max}}$), la crescita si ferma.

Ciò è dovuto al fatto che, quando $\mathbf{A_n}$ si avvicina ad $\mathbf{A_{max}}$, la differenza **(**$\mathbf{A_{max}}$ -$\mathbf{A_n}$**)**, che serve da moltiplicatore nell'equazione, si riduce fino a zero e quindi la crescita anche si riduce fino a zero. Questo è quanto già anticipato dal concetto di *feed-back* e quindi non vi è niente di strano. La *stabilità* del punto di arrivo della funzione è tale che si può variare, anche del doppio e del triplo, la $\mathbf{A_{iniziale}}$ senza che tale punto di arrivo cambi (dati non mostrati in figura). Inoltre, anche introducendo arbitrariamente delle "perturbazioni" su $\mathbf{A_n}$ la funzione recupera dopo poche iterazioni la sua stabilità attorno al valore di $\mathbf{A_{max}}$ (seconda parte del tracciato 7A).

Se però nella funzione si inserisce un parametro **k** maggiore di un determinato valore (circa 0.4 quando $\mathbf{A_{max}}$ =5), si ottiene una curva qualitativamente diversa: il risultato dell'iterazione va crescendo rapidamente verso il massimo, poi supera il valore di $\mathbf{A_{max}}$, poi iterazioni successive portano a valori oscillanti in più ed in meno rispetto ad $\mathbf{A_{max}}$ (7 B). La stabilità viene quindi raggiunta, ma con aggiustamenti oscillanti. Le oscillazioni si generano perché se il parametro **k** è sufficientemente alto, il risultato della funzione fa sì che $\mathbf{A_n}$ possa superare il valore di 5 ($\mathbf{A_{max}}$), quindi nella iterazione successiva il valore **(**$\mathbf{A_{max}}$ -$\mathbf{A_n}$**)** risulti negativo e di conseguenza $\mathbf{A_{n+1}}$ risulti inferiore ad $\mathbf{A_n}$.

Dal punto di vista matematico, il fenomeno dello sdoppiamento del risultato possibile della funzione si chiama *biforcazione:* un cambiamento quantitativo di un parametro della stessa funzione si traduce in un drastico cambiamento qualitativo. Qualcosa del genere, ovvero fenomeni di biforcazione, potrebbero essere descritti anche in fisica: ad esempio si potrebbe considerare il cambiamento di stato dell'acqua attorno a 100 gradi (da gas a liquido) ed attorno a 0 gradi (da liquido a solido).

Figura 7. Iterazioni della funzione An+1 = An + An k (Amax-An) eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari tracciati). In queste prove, A_{max} = 5, A iniziale = 1.000. Nei tracciati A e B le frecce verticali indicano un cambiamento arbitrario introdotto nel valore di A al momento segnato. Nel tracciato C viene indicato il valore reale di A calcolato dal computer alla 24[a] iterazione (6.510). Nel tracciato D la freccia indica l'introduzione di una piccolissima modifica del valore di A, da quello reale a quello nuovo di 6.511.

Un'altra classica biforcazione è il passaggio di un moto fluido regolare in un moto turbolento. In biologia, si può citare il caso del neurone, in cui al preciso momento del superamento di una certa soglia di stimolo avviene la partenza di un potenziale d'azione.

La seconda parte della figura 7B dimostra che, pur in presenza di oscillazioni, la funzione è comunque stabile nel corso delle successive iterazioni: anche introducendo perturbazioni arbitrarie nel valore di A_n, si torna alle oscillazioni regolari già osservate (seconda parte

della figura 7B).

Aumentando ancora **k**, l'ampiezza delle oscillazioni aumenta rispetto al caso precedente e nelle oscillazioni compaiono irregolarità, sempre più evidenti. All'inizio la funzione alterna cicli di valori alti, medi e bassi, con periodi di un maggiore grado di complessità rispetto al caso precedente (non mostrati in figura). Successivamente, aumentando ulteriormente il parametro **k** (approssimativamente oltre il valore di 0.5 quando $\mathbf{A_{max}}$ =5), si nota un'altra "drammatica" *biforcazione*, in cui i periodi si sdoppiano ulteriormente a cascata, finché compare un andamento del tutto caotico (figura 7C). Si vede che non si hanno più cicli ripetuti di oscillazioni periodiche, non si può ritrovare nessun ordine e nessuna predicibilità. I punti corrispondenti al valore di **A** possono comparire in tutte le posizioni che vanno approssimativamente da 2 a 7. In termine tecnico, si dice che la soluzione costituisce un *attrattore strano*: un numero infinito di punti in un'area non infinita. Praticamente tutte le configurazioni sono ammesse e le oscillazioni della variabile **A** appaiono totalmente irregolari, prive di un'apparente coerenza. Si è entrati in una "zona" matematica dove si manifesta il caos, sotto forma di risultati totalmente non periodici.

Bisogna precisare che la certezza assoluta della non-ripetitività dopo un gran numero di cicli non viene raggiunta con le prove qui rappresentate: se il ciclo ricorsivo fosse superiore alle 20-30 iterazioni, non lo si potrebbe notare in questo esempio. Per questo si è provato a protrarre le iterazioni fino a 180 e ugualmente non si è osservata alcuna ripetitività (dati non mostrati).

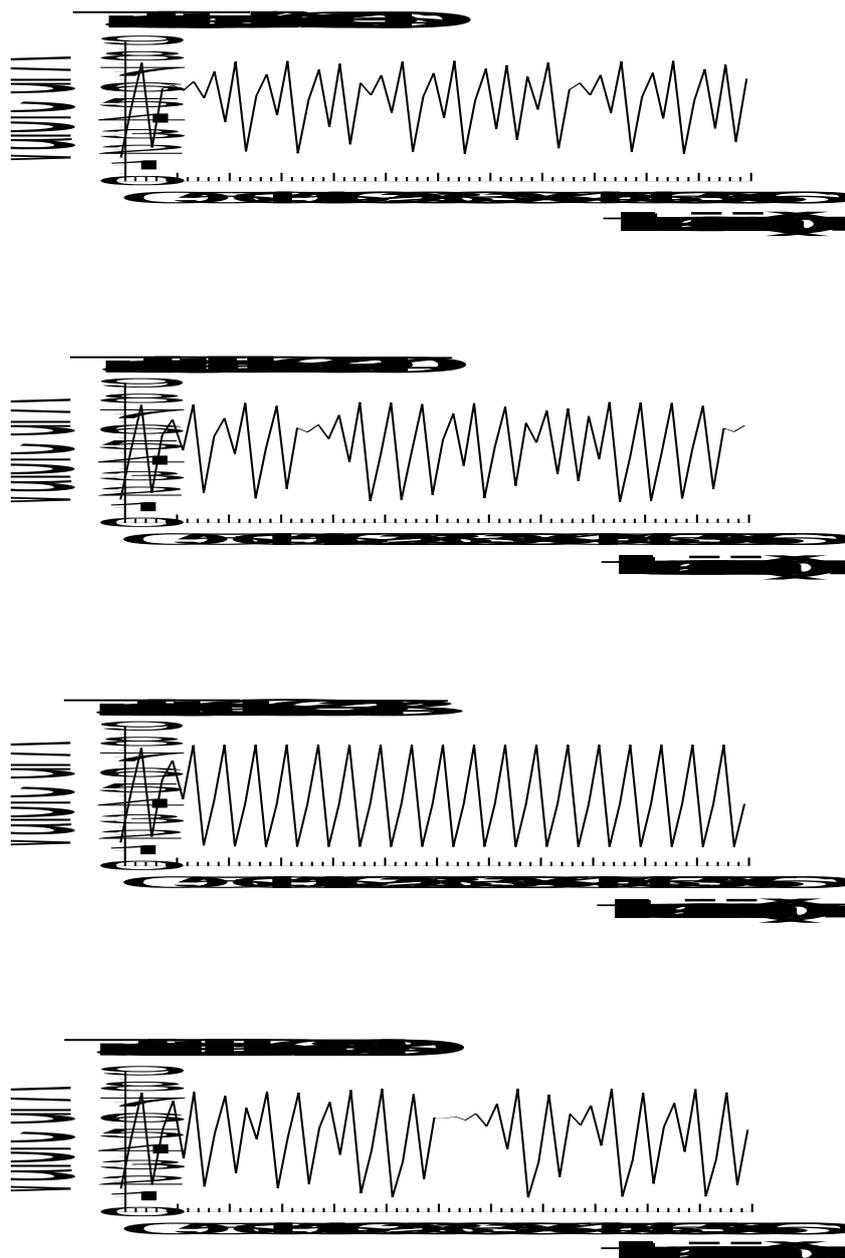
L'"effetto farfalla"

Nella figura 7D viene illustrato il risultato dell'iterazione del caso precedente (figura 7C), dove, però, si è introdotta una "perturbazione", modificando arbitrariamente il valore di **A** alla 24ª iterazione: anziché il valore di 6.510 dato dal calcolatore, si è introdotto il valore 6.511, consistente nella modifica dell'1/1000 del valore stesso. La figura mostra chiaramente che, dopo alcune iterazioni, i due tracciati divergono drasticamente e completamente, così che nessun punto è più sovrapponibile. Ciononostante, una somiglianza fondamentale tra le due linee deve essere sottolineata: entrambe sono caotiche e, ciò che più conta, i valori rimangono "confinati" entro due estremi, un massimo e un minimo in alto ed in basso. Pur tracciando un diverso percorso, la traiettoria dei punti "appartiene" ad una stessa area. Quest'area potrebbe essere considerata "il bacino d'attrazione" della funzione descritta (fissati i parametri **k** ed $\mathbf{A_{max}}$).

Questo esempio ha illustrato in modo molto chiaro una tipica proprietà dei sistemi caotici: l'*estrema sensibilità alle condizioni iniziali ed a piccole perturbazioni*. Una piccola variazione si amplifica rapidamente a tal punto che dopo alcune iterazioni si perde completamente la periodicità precedente. Questo effetto è anche noto come "effetto farfalla" (butterfly effect), così denominato da E. Lorenz, che propose un sistema di equazioni per definire un modello dei moti convettivi dell'atmosfera [Lorenz, 1963; Lorenz, 1979]: tale modello dimostra che l'evoluzione dell'atmosfera viene radicalmente modificata da un cambiamento anche minimo della turbolenza dell'aria, come potrebbe essere quello prodotto dal battito d'ali di una farfalla. Il principale problema delle previsioni del tempo è proprio il fatto che ogni più piccolo cambiamento delle condizioni iniziali può causare cambiamenti grandi dopo un certo tempo e quindi rendere impossibili le previsioni.

Il comportamento caotico di questa funzione può essere seguito e documentato ulteriormente eseguendo diverse simulazioni "esperimenti" al calcolatore, variando arbitrariamente il parametro **k** nella zona dove si ottiene normalmente una serie caotica di

valori di **A** (figura 8).

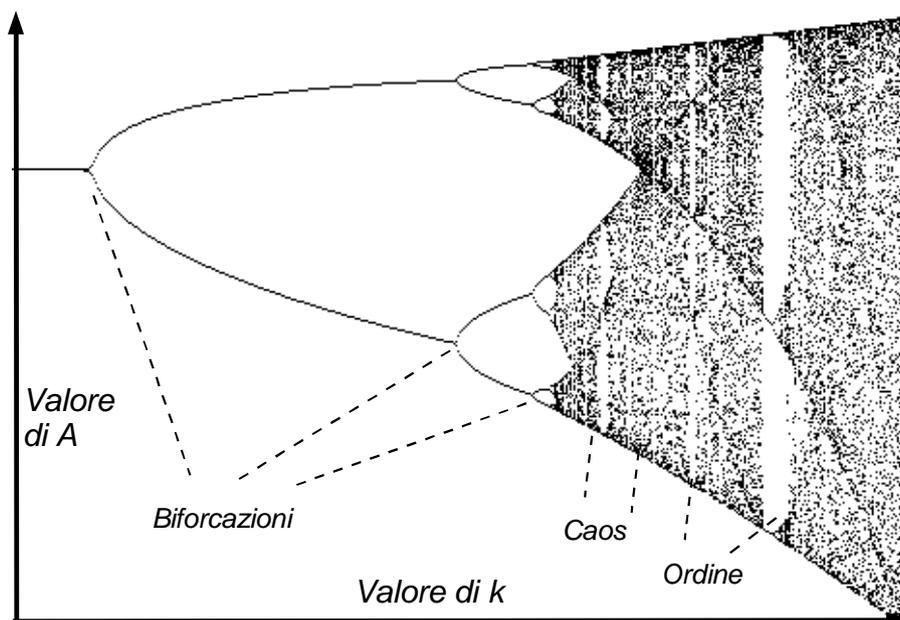
Figura 8. Iterazioni della funzione A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{max} -A_n) eseguite con parametro k di valore crescente (indicato nei vari tracciati). In queste prove, A_{max} = 6, A iniziale = 1.5.

Una fine analisi di una serie successiva di tracciati con incrementi progressivi di **k** porta ad evidenziare un fenomeno inatteso: mentre con determinati valori di **k** si distingue l'andamento caotico (tracciati 8A e 8B), ad un certo punto, per una piccola variazione di **k**,

ricompare un *pattern* ordinato (figura 8C). Aumentando ulteriormente, anche di poco, il parametro **k**, ricompare il caos (figura 8D), poi di nuovo si potrà trovare qualche valore di **k** che genera l'ordine periodico, e così via (non mostrato). Si può dire quindi che nel caos generato da questa funzione, in presenza di specifiche condizioni, possono presentarsi "isole di ordine".

Le bande ricorsive di ordine/disordine hanno un tipico andamento non lineare, discontinuo, che non è facile mettere in relazione quantitativa con l'aumento di **k**. Questo schema è tipico dei *frattali*, termine con cui si definiscono quelle figure geometriche o quegli oggetti dotati di dimensione frazionaria (fractus = frammentato) e di autosomiglianza.

Biforcazioni e frattali

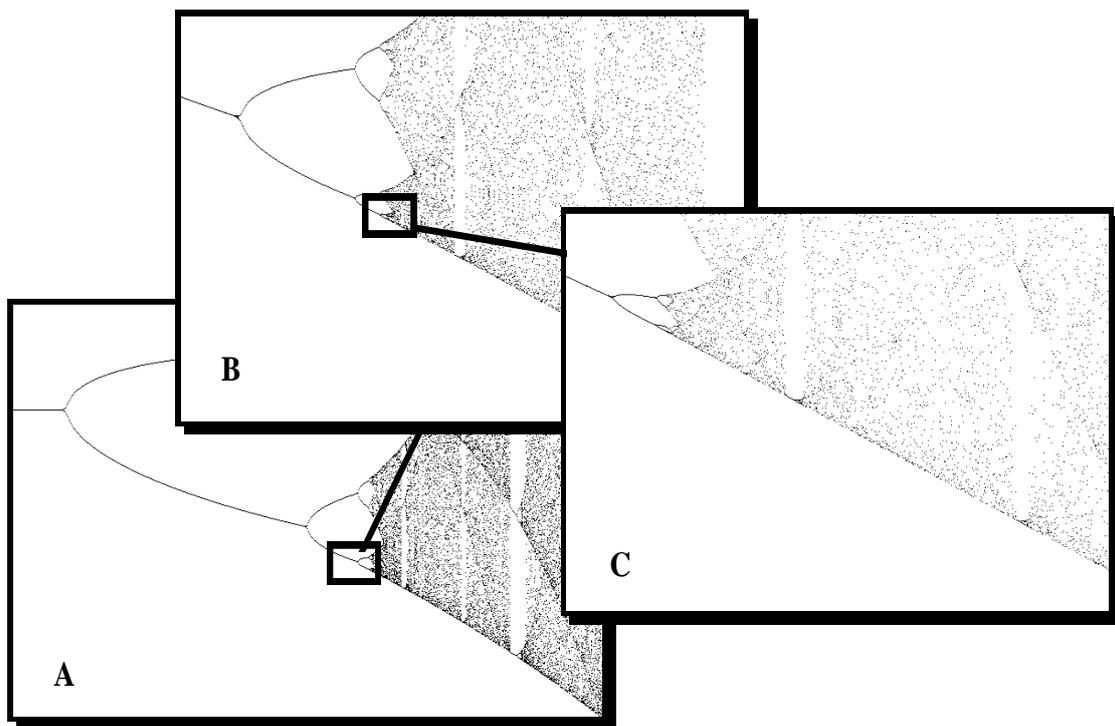
Come si è visto nel capitolo precedente, i frattali sono le forme del caos deterministico in natura, ma se ne può trovare anche rappresentazioni matematiche e geometriche. Tali forme sono evidenziate molto bene da grafici bi- o tridimensionali. Ad esempio, la figura 9 riporta tutte le possibili soluzioni dell'equazione al crescere di **k** (figura 9).

Figura 9. Diagramma di biforcazione che mostra la transizione al caos dei possibili valori di A calcolati con la funzione $A_{n+1} = A_n + A_n k (A_{max}-A_n)$ al crescere del parametro k e lasciando fisso il valore di A_{max}. Grafico tracciato con il software *Fractint*.

Questo grafico è detto *diagramma di biforcazione*, in quanto vi appaiono biforcazioni ripetute, partendo da una zona dove vi è un'unica soluzione, la quale indica che in diverse e successive iterazioni la funzione dà alla fine un solo risultato costante (corrispondente alla figura 7A).

Aumentando il valore di **k** compare una prima biforcazione, che indica che da questo punto in poi le soluzioni possibili a lungo termine sono due (come nella figura 7B), poi si passa ad una zona dove ve ne sono 4, poi 8, e così via fino alla comparsa della situazione

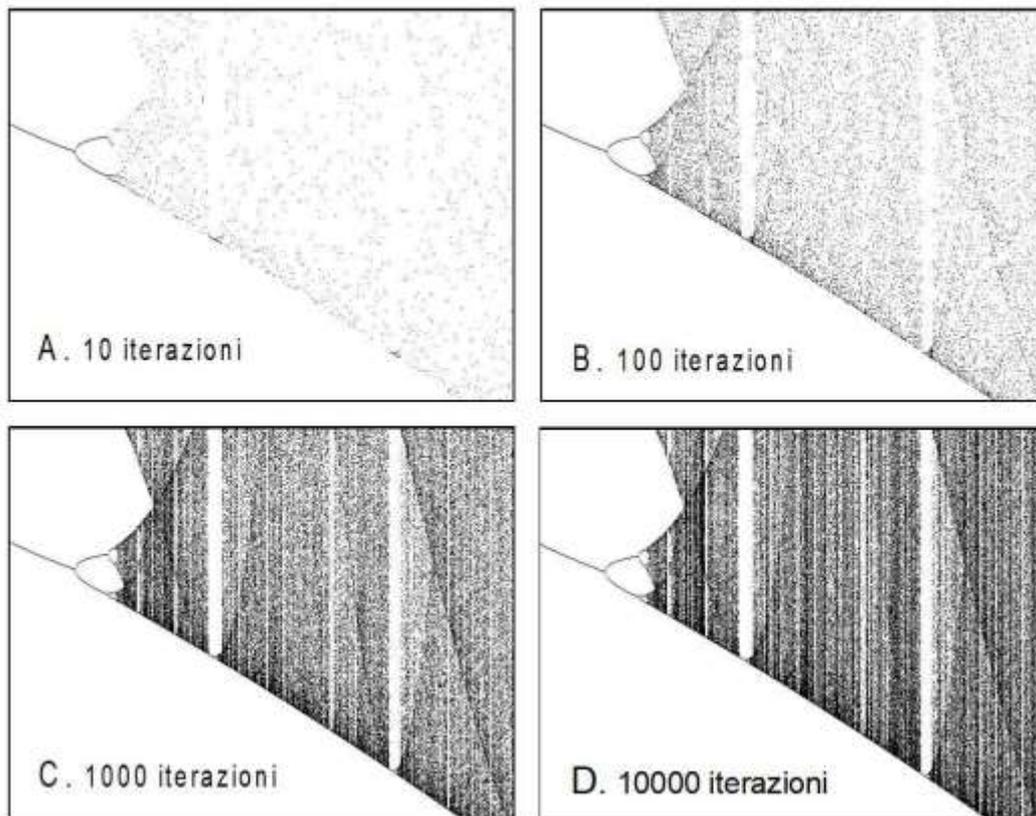
caotica, dove per ogni valore dell'asse delle ascisse si trovano molti punti sull'asse delle ordinate, indicando molteplici soluzioni in diverse iterazioni (come ad esempio i valori di **A** nella figura 7C e 8B). Dopo una zona caotica, si osservano delle bande chiare trasversali, in corrispondenza dei valori di **k** che danno un numero finito di soluzioni (vedi figura 8C). C'è quindi una *regolarità ricorsiva* in successive generazioni di transizioni dal caos all'ordine, con la ricomparsa di soluzioni rappresentate da oscillazioni regolari periodiche che vanno incontro a cascate di duplicazioni fino al caos all'aumentare del valore del parametro **k**.

La figura 10 rappresenta ingrandimenti successivi a partire dal diagramma di biforcazione precedentemente illustrato. Si nota innanzi tutto una forte somiglianza dei particolari (quadri B e C) con l'insieme della figura cui appartengono (quadro A) ed, inoltre, un'ulteriore fine suddivisione della zona in bande di ordine alternate a zone di caos. Questo fenomeno è detto *autosomiglianza al variare di scala* (*self-similarity*).

Figura 10. Il diagramma di biforcazione illustrato in figura 9 mostra la classica simmetria dell'invarianza di scala.

La struttura a frattale del diagramma di biforcazione è ancora più evidente se si esegue il programma con un maggior numero di iterazioni (figura 11). L'aumento del numero di iterazioni corrisponde al "ripercorrere" lo spazio dell'attrattore molteplici volte: ecco perché si nota un sempre maggior numero di particolari, sotto forma di bande chiare/scure (caos/ordine) sempre più finemente divise, praticamente all'infinito.

Nelle figure 7-11 si è riportato il cambiamento di una variabile (**A**) al crescere del parametro **k** e si è visto che la *dinamica interna* del sistema omeodinamico genera strutture frattali, all'occorrere di specifiche condizioni dei parametri di controllo. Si potrebbero

effettuare analoghe prove modificando i valori di A_{max} e lasciando fisso **k**: anche in questo caso, si osserverebbe che si passa dall'ordine al caos ed alla disposizione frattale al crescere del parametro usato, mentre si potrebbe tornare dal caos all'ordine riducendo A_{max} (non mostrato) [Bellavite *et al.*, 1995].

Figura 11. Diagramma di biforcazione della funzione di Verhulst precedentemente descritta, eseguito con diverso numero di iterazioni.

Naturalmente, nei sistemi dinamici naturali i parametri possono essere molteplici: una reazione chimica può comportarsi in modo diverso (velocità costante, oscillazioni periodiche, oscillazioni caotiche) secondo molti parametri, tra cui la temperatura, la concentrazione del substrato, il pH, la presenza di fattori di regolazione, ecc. Se si volesse descrivere le variazioni nel tempo di un sistema con **n** parametri regolatori, si dovrebbe rappresentarlo nello spazio delle fasi con un numero **n** di assi, corrispondenti a ciascun parametro. In tale spazio un punto riflette una combinazione particolare dei valori di tutti i parametri in una determinata condizione di funzionamento della reazione. La sequenza dei punti nel tempo descrive la traiettoria dell'attrattore relativo a tale reazione.

Da quanto detto, deriva un importante concetto: il riconoscimento dell'autosomiglianza, in altre parole dello schema frattale, suggerisce l'esistenza di una legge deterministica soggiacente anche a oggetti o fenomeni apparentemente disordinati. La somiglianza di forma al variare di scala rappresenta in qualche modo la riproduzione del "tutto" in un suo "frammento". Tale evidenza costituisce un fondamentale criterio per distinguere il *caso* (fenomeno stocastico, o "*random*") dal *caos*, dove una legge c'è, anche se "nascosta" e non

di facile individuazione. Perché l'apparente disordine sia caos e non caso, bisogna che il tutto e il frammento rispondano alle stesse regole fondamentali (in questo caso, l'algoritmo matematico), che generano lo stesso tipo di irregolarità e bisogna che l'informazione contenuta in un punto della forma o in un momento dell'evoluzione del sistema sia collegata da una relazione di causa-effetto con gli altri punti e con i momenti successivi.

Reti di tipo booleano

Finora si è descritto un sistema dinamico ad una sola variabile e si è visto come persino un modello così elementare possa generare comportamenti complessi, date certe condizioni. Tuttavia, nella maggior parte dei sistemi complessi e tanto più in quelli tipici dei sistemi viventi, l'omeodinamica è garantita da molte variabili diverse. Si è già avuto occasione di affermare che quanto più un sistema omeodinamico è complesso, tanto più è complesso il suo controllo, che è garantito da molti elementi che vanno a formare una rete dinamica.

Nell'organismo umano, esempi di tali reti sono quelle neurali, quelle del sistema immunitario, delle citochine, dei sistemi che controllano i recettori cellulari, ecc. Tuttavia, i sistemi a rete sono presenti a tutti i livelli, compreso quello che considera i fenomeni sociali, culturali ed i mezzi di comunicazione (vedi ad esempio *Internet*). Inoltre, i vari livelli sono a loro volta collegati in senso "verticale", in quanto un livello inferiore (ad esempio reti molecolari o cellulari) influenza il superiore (ad esempio il pensiero, o le relazioni interumane) e viceversa.

Nell'accezione più astratta, una rete può essere concepita come un insieme di *nodi* tra loro collegati da relazioni più o meno complesse (a esempio, di attivazione o inibizione). Quando una rete è ben funzionante, ben "connessa" al suo interno, il comportamento dell'insieme regola il funzionamento delle singole variabili, ciascuna delle quali dà il suo contributo, direttamente od indirettamente, alla regolazione delle altre.

Per cercare di costruire modelli di tali complessi sistemi, è stato proposto il metodo delle reti Booleane (dal matematico G. Boole) [Kauffman, 1993; Kauffman, 1995]. Le reti booleane sono dei sistemi in cui i nodi sono costituiti da *variabili binarie*, ciascuna con due possibili stati di attività (ON e OFF), accoppiate vicendevolmente in modo che l'attività di ciascun nodo è determinata dalla precedente o concomitante attività di altri nodi, secondo particolari regole logiche (AND, OR, XOR, NOT), dette regole booleane. Le reti con molti nodi possono essere più o meno ordinate. Variando opportunamente il numero dei nodi ed il numero delle loro connessioni si possono trovare empiricamente dei momenti di transizione tra ordine e disordine.

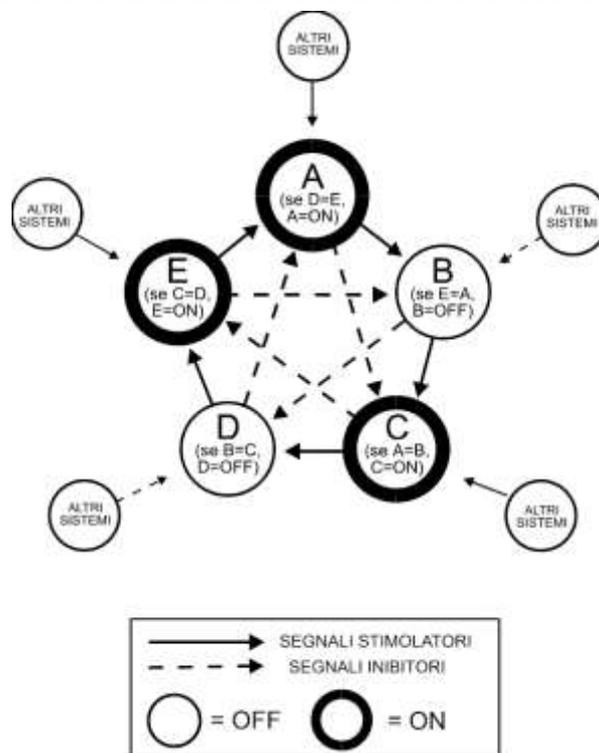
Tali modelli logico-matematici sono stati sviluppati inizialmente con l'intento di spiegare come si organizzi il genoma cellulare, che potrebbe essere visto come un complesso calcolatore in cui si ha la memoria (l'informazione depositata nel DNA, per circa 100.000 diverse proteine) ma anche l'elaborazione, in parallelo, di alcune di queste informazioni (qualche centinaio o migliaio simultaneamente). In più, molte di queste proteine-informazioni influenzano il genoma stesso nella sua attività, in molteplici siti di controllo. In tal modo, molti geni sono "accoppiati" al funzionamento di altri, influenzandosi reciprocamente, costituendo, quindi, una rete. Il comportamento coordinato e sequenziale di questa rete è alla base del funzionamento e della differenziazione cellulare, per cui una cellula di fegato è diversa da una del muscolo cardiaco, svolge funzioni diverse, pur avendo

in sé la stessa informazione genetica, essendo costituita degli stessi materiali elementari (aminoacidi, zuccheri, lipidi, carboidrati) e seguendo le stesse "regole generali" di funzionamento (reazioni biochimiche).

La trasduzione del segnale intracellulare coinvolge decine di sistemi molecolari di membrana e citoplasmatici (che un tempo erano chiamati secondi messaggeri) tra loro finemente coordinati (connessi): il comportamento attuale di una cellula potrebbe essere interpretato come l'esito del prevalere di uno o l'altro attrattore nell'insieme di tutti i sistemi di trasduzione. Il segnale extracellulare, sia esso chimico o fisico, costituirebbe quindi la perturbazione minima che fa passare la cellula da uno stato stazionario ad un altro bacino di attrazione, con tutta una serie di passaggi consequenziali stabiliti dall'attrattore stesso. Ciò rende conto anche del fatto, ben noto agli studiosi della trasduzione, che segnali diversi possono causare simili effetti finali e lo stesso segnale, al variare delle condizioni (perturbazioni strutturali, o presenza di altri segnali concomitanti) può causare effetti diversi, persino opposti.

Un modello a cinque nodi

Qui presentiamo un modello (figura 12) di una tipica rete dinamica fatta da cinque componenti, elaborato con una formalizzazione logica e con l'applicazione di un programma informatico (*Model Maker for Windows*, Cherwell Scientific Publ.). Tale programma consente di simulare con fantasia praticamente illimitata il "comportamento" di una rete nel tempo (o meglio, in una serie di iterazioni).

Figura 12. Tipica rete a cinque nodi reciprocamente influenzantisi in modo positivo e negativo secondo le direzioni indicate. Per le altre spiegazioni, vedi il testo.

Anche in questo caso, come in precedenza per il modello di retroazione, l'analisi del modello è fatta con particolare cura ed approfondimento. Il vantaggio di un simile procedimento sta nel fatto che, pur trattandosi di un modello astratto, esso è allo stesso tempo estremamente generale e preciso.

Questo modello ha alcune implicazioni per comprendere la logica dell'approccio olistico alla regolazione dei sistemi biologici mediante le piccole perturbazioni, una fondamentale linea di pensiero delle medicine tradizionali. Chiaramente, esso non fornisce dimostrazioni quantitative né spiegazioni sull'azione di queste forme di terapia ma, piuttosto, può essere un'occasione per ripensare, in forma analogica, alle fini regole dell'autorganizzazione dei sistemi biologici in termini di reti regolate ciberneticamente. Naturalmente, per illustrare tali regole si possono sviluppare modelli ancora più complessi ed anche alternativi, ma i concetti di base sono gli stessi e quindi l'affronto dello studio del nostro modello, basato sull'interazione di cinque nodi, può introdurre il lettore interessato allo studio delle reti di gradi superiori di complessità.

Il modello, perciò, può essere utile sia nel campo della biologia cellulare che nella fisiologia e patologia applicate all'organismo nel suo insieme, con le sue molteplici funzioni integrate. Esso, semplificando, prevede l'esistenza di due stati possibili per ogni nodo (ON e OFF): è perciò un'idealizzazione del fenomeno per cui ciascun sistema omeodinamico o processo biologico, per quanto funzionante in un ampio intervallo di attività (nel modello "ON" di solito si danno vari stati di attività a seconda del crescere della concentrazione di un attivatore) può essere al limite rappresentato come acceso/spento, attivo/inattivo, espresso/represso, accelerato/rallentato.

Nel tipico modello di figura 12 la rete è congegnata in modo che ciascuna delle cinque componenti stimola (attiva) la componente che immediatamente segue (in ordine alfabetico), mentre esercita un effetto inibitore (inattiva) la componente che segue successivamente. Ciascuna componente riceve quindi dalle altre componenti della rete due *inputs*, uno attivante e uno bloccante e viene di conseguenza regolata in modo che nel ciclo (iterazione) successivo il suo stato dipende dallo stato delle due componenti regolatrici nel ciclo precedente. Inoltre, si è previsto che, in caso di parità (se entrambe le componenti regolatrici si trovano nello steso stato di attività), la scelta per il ciclo successivo è esercitata da un'influenza di un terzo nodo esterno al sistema. In tal modo, il sistema a cinque nodi è concepito anche come un "sistema aperto", nel senso che risente di influssi esterni (di senso positivo o negativo).

Trattandosi di un sistema a cinque nodi con due possibilità di scelta ciascuno, esso può configurarsi in 32 diverse combinazioni (o schemi, o "*patterns*" secondo la terminologia anglosassone), che sono elencate in tabella 3.

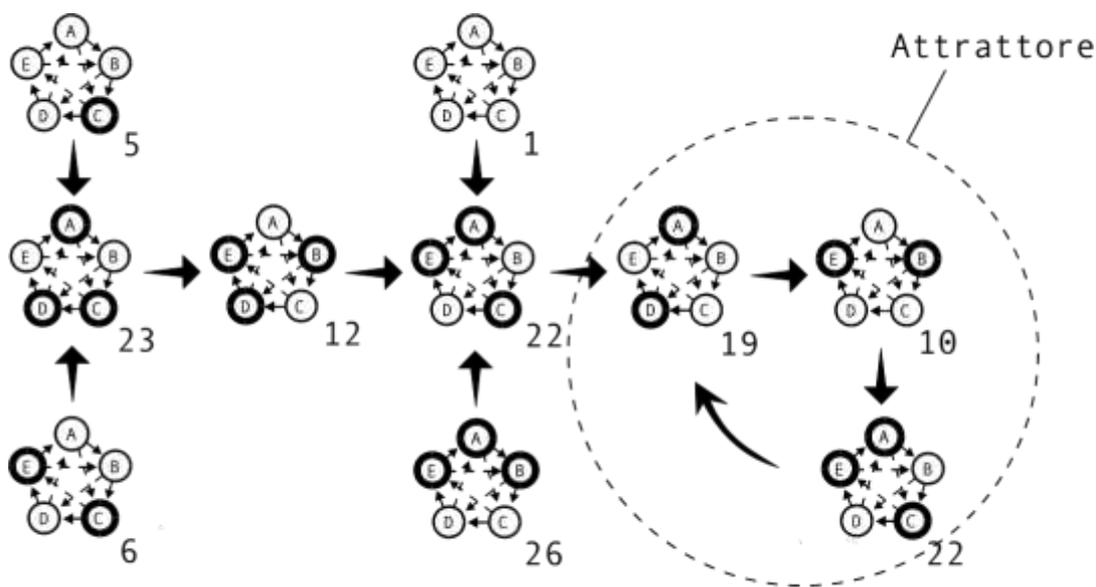
La rete è dinamica: infatti il gioco delle componenti è tale per cui essa cambia continuamente, in successive iterazioni, scegliendo una delle 32 possibili combinazioni in base alle regole stabilite.

Si può osservare quindi, utilizzando il programma informatico, una serie di trasformazioni, partendo da schemi iniziali scelti a volontà. La figura 13 mostra alcune di tali sequenze, partendo dagli schemi n. 5, 6, 1, 26. Si vede che in tutti questi casi le iterazioni portano la rete a *convergere* sullo schema 22 e che, successivamente, seguono gli schemi 19 e 10, per tornare poi sul 22.

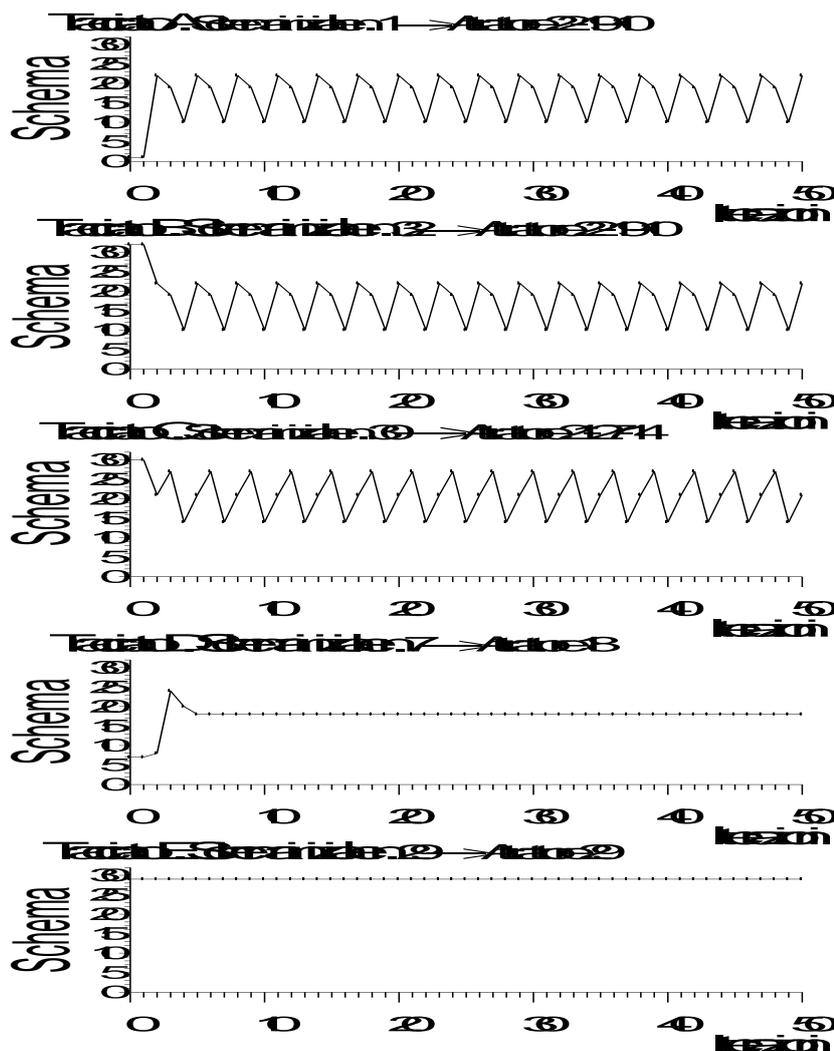
Tabella 3. Possibili combinazioni (schemi) della rete descritta in figura 12. A ciascuna delle possibili combinazioni è stato assegnato un numero, al fine di rendere più facile la rappresentazione dei cambiamenti dinamici della rete nelle successive iterazioni che la trasformano.

Schema n.	A	B	C	D	E	Schema n.	A	B	C	D	E
32 per	1	1	1	1	1	16 per	0	1	1	1	1
31 per	1	1	1	1	0	15 per	0	1	1	1	0
30 per	1	1	1	0	1	14 per	0	1	1	0	1
29 per	1	1	1	0	0	13 per	0	1	1	0	0
28 per	1	1	0	1	1	12 per	0	1	0	1	1
27 per	1	1	0	1	0	11 per	0	1	0	1	0
26 per	1	1	0	0	1	10 per	0	1	0	0	1
25 per	1	1	0	0	0	9 per	0	1	0	0	0
24 per	1	0	1	1	1	8 per	0	0	1	1	1
23 per	1	0	1	1	0	7 per	0	0	1	1	0
22 per	1	0	1	0	1	6 per	0	0	1	0	1
21 per	1	0	1	0	0	5 per	0	0	1	0	0
20 per	1	0	0	1	1	4 per	0	0	0	1	1
19 per	1	0	0	1	0	3 per	0	0	0	1	0
18 per	1	0	0	0	1	2 per	0	0	0	0	1
17 per	1	0	0	0	0	1 per	0	0	0	0	0

1 sta per ON, 0 sta per OFF

Figura 13. Evoluzione degli schemi in cui si dispone la rete di cinque nodi descritta in figura 12 durante successive iterazioni partendo da diversi schemi iniziali. I numeri si riferiscono alla classificazione degli schemi presentata in tabella 3.

Il sistema quindi passa da uno schema all’altro in modo deterministico ma, alla fine (secondo lo schema di partenza), finisce in uno stato già passato, quindi il ciclo di trasformazioni riprende, utilizzando solo pochi schemi in rapida sequenza. Dalla figura 13 si vede che tutti gli schemi sono “legati” in una catena ramificata, che finisce sempre in un attrattore, in questo caso fatto dagli schemi 22-19-10. In effetti, i cicli percorsi dalle reti booleane sono detti *attrattori dinamici* e ciascuna rete, presto o dopo molti cicli di trasformazione, finisce nel *suo* tipico attrattore.

A questo punto ci si potrebbe chiedere quanti attrattori sono presenti nella rete qui descritta. Per rispondere a questa domanda basta provare a seguire la sequenza degli schemi partendo da tutte le possibili 32 combinazioni. Mediante queste prove, si è verificato che gli attrattori della rete descritta in figura 12 sono solo quattro e precisamente quelli rappresentati dagli schemi 22-19-10, oppure 21-27-14, oppure 18, oppure 29 (figura 14).

Figura 14. Grafico dell’evoluzione degli schemi della rete di cinque nodi (v. figura 12) in una serie di 50 iterazioni. Il numero dello schema (asse delle ordinate) si riferisce alla classificazione dei 32 schemi possibili presentata in tabella 3.

Il tracciato 14A riporta la traiettoria dell'attrattore 22-19-10, che si raggiunge partendo dallo schema 1 (tutte le componenti=OFF). Il tracciato 14B mostra che lo stesso avviene partendo anche dallo schema 32 (tutte le componenti=ON): il medesimo attrattore è raggiunto partendo anche da molti altri schemi iniziali (precisamente 19 su 32). La stessa rete può avere anche diversi attrattori, di cui un altro (figura 14C, sequenza 21-27-14) ha un periodo di tre schemi ed è raggiunto partendo da cinque schemi iniziali su 32. Altri due attrattori (18 nel tracciato 14D e 29 nel tracciato 14E) sono attrattori *puntiformi*, dove è raggiunto uno schema su cui la rete rimane come bloccata. Avendo testato tutti gli schemi iniziali, si è visto che sette schemi di partenza su 32 finiscono nell'attrattore 18 e solo uno (schema 29) non si modifica in alcun modo, nel senso che se si parte dallo schema 29 si rimane nel 29.

In sintesi, il sistema qui descritto è composto da cinque nodi che possono disporsi in 32 combinazioni (schemi) di stati ON/OFF. Quando il sistema è osservato nella sua *dinamica*, esso mostra una forte tendenza a raggiungere quattro possibili stati d'equilibrio (attrattori) in cui sono "visitati" solo otto schemi (precisamente il 22, 19, 10, 21, 27, 14, 18 e 29), indipendentemente dal punto di partenza. Quindi, partendo da 32 gradi di libertà[38], le regole di comportamento cui deve attenersi e le reciproche comunicazioni tra i nodi forzano il sistema stesso entro solo otto stati di libertà (considerando gli schemi utilizzati effettivamente) o solo quattro stati di libertà (considerando gli attrattori dinamici). In altre parole, il sistema utilizza lo scambio d'informazioni per creare un'*organizzazione* di schemi che si susseguono con ritmo ordinato.

Quello illustrato è, pertanto, un semplice esempio di capacità auto-organizzativa di un sistema dinamico. Ridurre i gradi di libertà significa creare l'ordine, e questa è una proprietà intrinseca del sistema descritto; un simile fenomeno è stato chiamato da Kauffman, il maggiore studioso delle reti Booleane, con un termine molto significativo, *anti-chaos* [Kauffman, 1991].

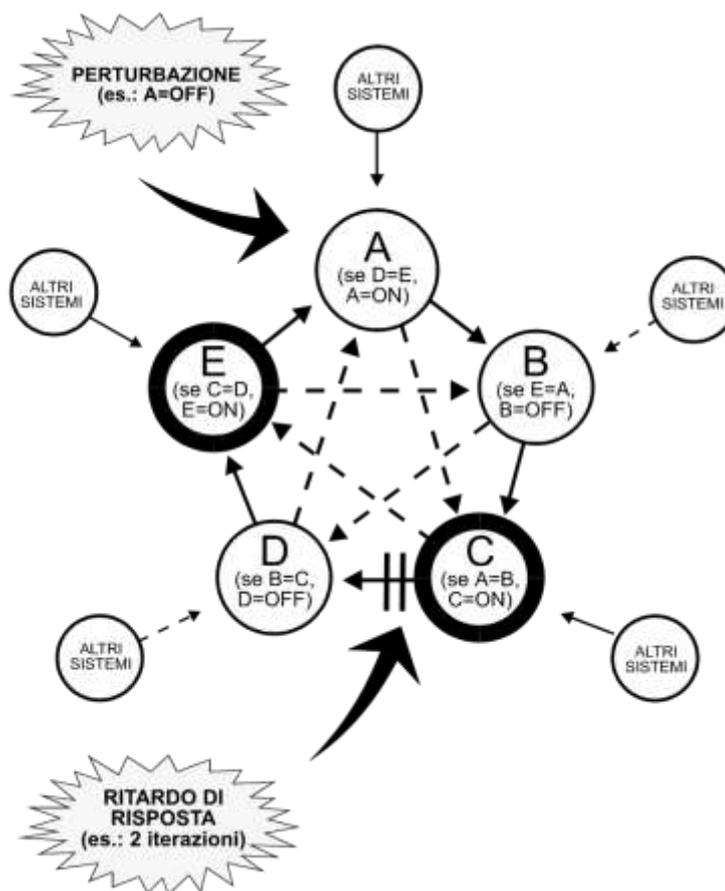
Dinamica delle perturbazioni

La dinamica di questa rete può essere messa alla prova con simulazioni più sofisticate. Come illustrato in figura 15, è possibile introdurre, al momento desiderato, delle *perturbazioni*: ad esempio, l'inattivazione di un nodo (posto arbitrariamente dall'esterno come OFF anche se si trova in posizione ON). Oppure è possibile variare il *ritardo di risposta*: normalmente, ogni nodo risponde alla regolazione dei suoi due nodi controllori nell'iterazione immediatamente successiva (quindi il ritardo è di una sola iterazione). Volendo, però, il modello messo a punto consente di scegliere arbitrariamente il tempo di risposta, da uno a cinque iterazioni. In tal modo, ovviamente, il comportamento della rete si complica notevolmente ed è interessante andare a vedere cosa accade se si mette alla prova l'ordine del sistema con

---

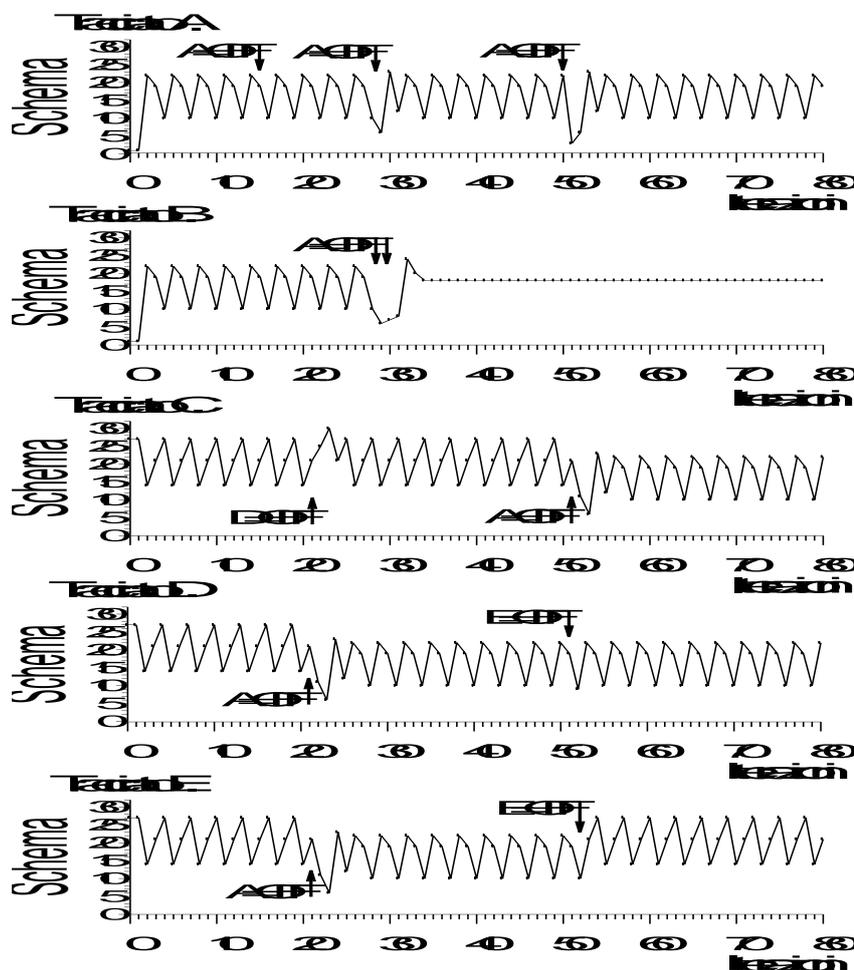
[38] Per *gradi di libertà* si intende il numero di configurazioni diverse che un sistema può assumere senza alcuna preferenza che lo obblighi a fare una scelta. Si potrebbe anche dire che i gradi di libertà sono proporzionali alle scelte casuali ed inversamente proporzionali all'ordine. Le molecole in un cristallo ideale hanno pochi gradi di libertà (devono disporsi secondo il reticolo cristallino e geometrico), le molecole in un gas hanno un grandissimo numero di gradi di libertà (non infinito perché limitato dagli urti con altre molecole e dal recipiente).

queste modificazioni.

Figura 15. Possibili modificazioni che sono state introdotte nel funzionamento della rete descritta nelle figure 12-13.

La stabilità degli attrattori dinamici rispetto alle perturbazioni può cambiare notevolmente, come illustrato nella figura 16. Nel tracciato A, a determinati momenti (e solo a quei momenti indicati dalle frecce verticali) si è istruito il calcolatore a "spegnere" il nodo **A** (istruzione: **A**=OFF). Si può notare che se questa perturbazione è introdotta al momento dell'iterazione 15, essa non sortisce alcun effetto, mentre se è introdotta al momento delle iterazioni 28 e 50, essa causa un momentaneo cambiamento, seguito da un recupero del ritmo normale (il ritardo è dovuto al fatto che la risposta di ogni nodo è sempre ritardata di un'iterazione, come detto sopra). Ciò dimostra che questo sistema ha dei momenti in cui è insensibile alla perturbazione, altri in cui la perturbazione sposta l'equilibrio ma solo momentaneamente, perché dopo alcune iterazioni il normale attrattore viene recuperato.

Tuttavia, come si vede nel tracciato B, se la stessa perturbazione viene ripetuta due volte di seguito (iterazioni 28 e 29), si osserva un drammatico e permanente cambiamento: il sistema, dopo alcune oscillazioni viene "catturato" dall'attrattore costituito dallo schema n. 18 e vi rimane per sempre. Quindi, si può osservare come la prima delle due perturbazioni, per quanto di per sé sia una perturbazione reversibile (vedi sopra), *predispone* il sistema ad essere modificato molto più profondamente da una successiva "somministrazione" dello

stesso tipo di modifica.

Figura 16. Effetto di alcune perturbazioni sull'andamento delle modificazioni dinamiche della rete descritta in figura 15. Per ulteriori spiegazioni, vedi la descrizione nel testo.

Nel tracciato C della figura 16 si vede l'andamento dell'attrattore 21-27-14, seguito, all'iterazione n. 21, da una perturbazione del tipo **D**=OFF. Questa perturbazione modifica per una breve sequenza gli schemi, ma non fa assolutamente niente sull'attrattore a lungo termine. Invece, se si introduce la perturbazione **A**=OFF al momento dell'iterazione 51 (quando il sistema si trova esattamente nello stesso schema in cui si trovava nella prova precedente quando si è perturbato con **D**=OFF), si vede che questa volta il tracciato diverge da quello precedente ed inizia a seguire l'attrattore 22-19-10, per sempre. Una singola perturbazione (di un solo nodo su 5) ha forzato l'intero sistema entro un diverso attrattore.

A questo punto ci si è chiesto se era possibile, mediante un'altra perturbazione, far recuperare al sistema l'andamento originario. Ciò si è rivelato molto difficile, ma non impossibile. Provando empiricamente, si è dovuto fare moltissimi tentativi prima di trovare una modifica che sortisse quest'effetto. Un esempio illustrante uno di questi molteplici tentativi non riusciti è mostrato nel tracciato D, dove si è ripetuta quest'ultima perturbazione

“efficace” (**A**=OFF all’iterazione 21) e si è ottenuto il cambio di attrattore; poi si è cercato di far recuperare il tracciato precedente introducendo la perturbazione **E**=OFF al momento dell’iterazione 51. Tuttavia, questa nuova perturbazione ha causato solo una minima modifica all’iterazione 52, ma nient’altro. Il tracciato E mostra invece che, se la perturbazione **E**=OFF viene introdotta al momento dell’iterazione 52, la funzione passa repentinamente all’attrattore originario e vi rimane.

In conclusione, avendo trovato il momento esatto in cui il sistema era “sensibile” a una precisa perturbazione, si è potuto reversibilizzare l’effetto della precedente perturbazione. Tutto questo indica che il comportamento a lungo termine di una rete omeodinamica di questo tipo può essere modificato ed orientato da minime e brevi manipolazioni di una variabile, purché esse siano effettuate in modo preciso ed al momento giusto.

La varietà non è disordine

Un’altra serie interessante di considerazioni viene offerta dall’analisi dell’effetto della modifica di uno o più nodi della rete consistente nel *ritardo di risposta,* in altre parole in un rallentamento della sua “velocità di reazione”. La figura 17 mostra alcuni tracciati derivanti da simulazioni effettuate con lo stesso sistema a cinque nodi, dove però alcuni nodi sono stati appositamente “ritardati” nelle loro risposte, secondo quanto indicato nella stessa figura.

Il tracciato 17A mostra che un piccolo ritardo nel nodo **E** perturba notevolmente l’originario andamento (attrattore 22-19-10, vedi figura 14B), cambiandolo cosicché si instaura un altro attrattore di periodo 4 (22-20-17-26). Il tracciato 17B mostra che, inserendo anche un ritardo di tre iterazioni nel nodo **C**, si ha un ulteriore complicarsi della situazione: a questo punto l’attrattore, dopo sei iterazioni di “incertezza”, si stabilizza secondo la sequenza ripetitiva 18-18-22-20-17-26.

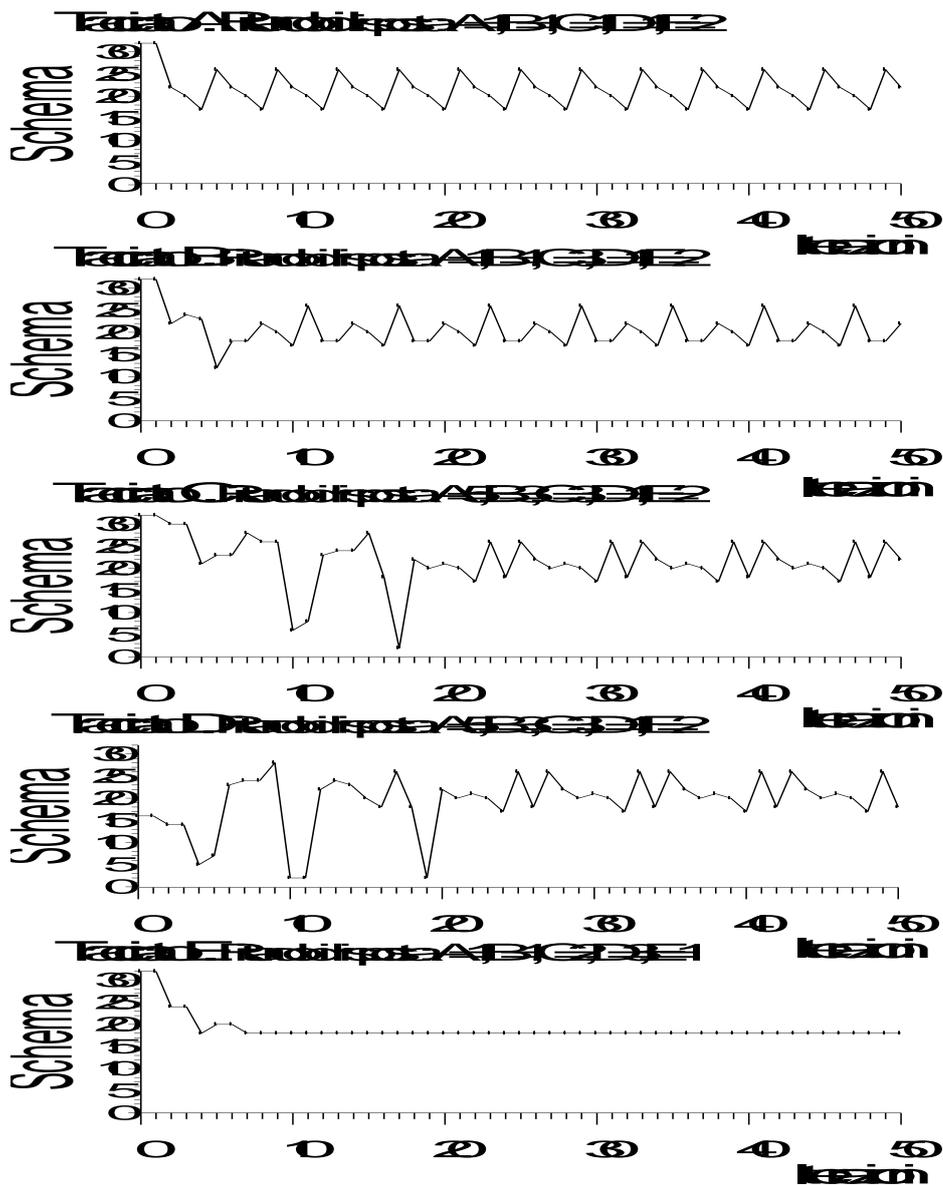
Cercando di complicare ancora di più la situazione del sistema stesso, introducendo svariati e diversi ritardi di risposta (tracciato 17C) si osserva che un andamento ripetitivo (attrattore: 18-26-22-20-21-20-17-26) è raggiunto molto più tardi (dopo ben 18 tentativi diversi) ma viene in ogni caso raggiunto. Il tracciato 17D dimostra che, anche se si parte da un diverso schema iniziale (16 invece che 32), l’attrattore (18-26-22-20-21-20-17-26) viene “trovato” ugualmente dopo un certo numero (20) di iterazioni.

Dopo un’analisi di tutti i possibili attrattori di questo sistema (funzionante con i ritardi di risposta indicati in figura 17C e 17D), si è visto che esso finisce in solo due attrattori, quello appena descritto e un altro abbastanza simile ma non identico (18-18-22-20-17-18-18-26), che non è mostrato in figura. Ciò è molto suggestivo, perché indica che la tendenza all’*ordine collettivo* è molto forte anche se la situazione di reattività di ogni singolo nodo è molto diversa (e quindi il gioco delle reciproche influenze viene enormemente complicato).

In quest’analisi si può concludere che i gradi di libertà del sistema sono ridotti a solo sei se si considerano i possibili schemi utilizzati (17, 18, 20, 21, 22, 26) ed a solo due se si considerano gli attrattori. In altre parole, si potrebbe concludere che la complessità di una rete interconnessa non aumenta il disordine: la tendenza all’autorganizzazione, in una forma caratteristica per quel tipico sistema, rimane intatta o persino si rafforza, anche se, ovviamente, secondo schemi più complessi e raggiunti dopo un maggiore numero di tentativi. L’aumento di complessità, causato dalla diversità delle singole componenti, non si ripercuote in un aumento del disordine. Piuttosto, si vede che viene raggiunto un ordine più “ricco” di forme e che tale ordine richiede maggior tempo per essere raggiunto.

Ogni piccola modifica della risposta (reattività) di un nodo porta a diverse forme di

attrattori. Traendo un'analogia con i sistemi biologici, si potrebbe affermare che dalle differenze di ogni singola sub-componente emerge un ordine collettivo diverso, caratteristico ed individuale per quel particolare sistema. Una differenza inter-individuale potrebbe essere la velocità di un enzima, o la quantità di tessuto adiposo, o la velocità di metabolismo energetico di una specie cellulare. Dall'insieme di tutte le differenze dei valori dei nodi della rete emerge un comportamento di insieme ("*pattern*") che è del tutto individuale, anche se le "regole" usate dal sistema sono sempre le stesse.

Figura 17. Andamento delle modificazioni della rete descritta in figura 15, in cui alcuni nodi sono caratterizzati da una risposta rallentata. Il ritardo di ciascun nodo, in numero di iterazioni che esso attende prima di rispondere, è riportato sopra ciascun tracciato.

Nell’ultimo tracciato della figura 17 (17E) si riporta il risultato di un’altra simulazione che colpisce l’attenzione perché evidenzia una situazione “inattesa”. Provando a variare i ritardi delle varie componenti, si è visto che una certa combinazione di ritardi (**A**=1,**B**=1,**C**=2,**D**=3,**E**=1) non portava a complicate sequenze di schemi (si veda, ad esempio, la corrispondente sequenza di (**A**=1,**B**=1,**C**=3,**D**=1,**E**=2) nel tracciato B della stessa figura) ma a una sola soluzione: l’attrattore puntiforme corrispondente allo schema 18. Questo attrattore è quello che “blocca” tutto il movimento del sistema ed è lo stesso che si era visto nella figura 14D, 16B e che faceva la sua comparsa anche nei tracciati 17B, 17C e 17D. Si tratta quindi di uno schema “a rischio” di blocco. Tale blocco si manifesta facilmente (come si è spiegato sopra, con sette probabilità su 32) nel comportamento del sistema originale senza ritardi (descritto in figura 14), molto più difficilmente se il sistema è più vario, vale a dire se ogni componente ha ritardi diversi e se lo schema-attrattore è più

complesso. Tuttavia, il blocco del sistema non è totalmente evitato neanche dall'accresciuta complessità, perché data una certa *combinazione* di ritardi (ovvero di caratteristiche intrinseche dei singoli nodi) e dato un certo schema iniziale si può verificare una situazione per cui lo schema 18 si fissa irreversibilmente.

Tutto ciò potrebbe apparire forse molto speculativo, ma si deve ricordare che queste simulazioni hanno lo scopo di illustrare *qualitativamente* il comportamento di una rete e che, per tutto quanto si è detto a proposito delle reti booleane, è altamente probabile che comportamenti analoghi si possano verificare in sistemi biologici e sistemi fisiologici dotati di capacità di autorganizzazione.

In sintesi, questo semplice modello ha illustrato tre delle principali proprietà delle reti dinamiche: *autorganizzazione*, *omeodinamica* ed *adattamento*. Se un sistema si può organizzare in modo da avere un comportamento ritmico, sappiamo che, se si verificano speciali coincidenze di relazioni tra i sotto-sistemi, particolari condizioni iniziali o particolari perturbazioni, si *possono* verificare, in tale sistema, delle discontinuità di funzionamento che possono portare a dei blocchi totali ed irreversibili.

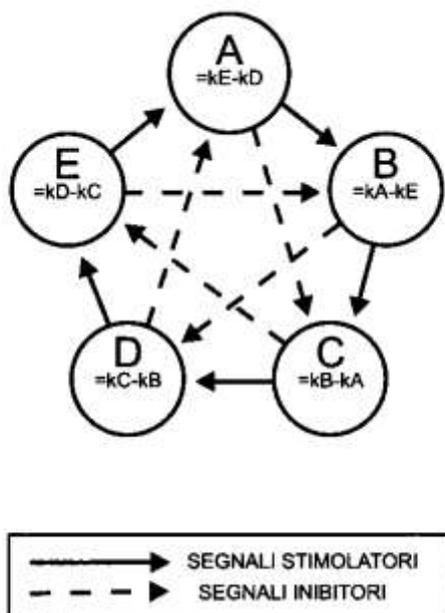
Inoltre, il sistema ha fornito esempi rudimentali ma precisi di come perturbazioni esterne possano avere sia effetti "patologici" (inducendo modificazioni permanenti che si auto-mantengono), che "terapeutici" (inducendo una modificazione che permette al sistema di trovare la via per ritornare all'attrattore originale). È significativo osservare come gli effetti "terapeutici" siano stati ottenuti usando una istantanea perturbazione che consiste nell'inattivazione di una componente per una sola iterazione (figura 16E). Tuttavia, non tutte le possibili perturbazioni, anzi solo una piccola parte di esse, sono efficaci a questo scopo: bisogna che sia modificata la componente giusta ed al momento giusto, altrimenti non avviene niente o avvengono solo piccole e reversibili oscillazioni. Si potrebbe quindi speculare che, analogamente, per modificare un sistema complesso nella direzione voluta (nella fattispecie, se è perturbato da una malattia, indirizzarlo verso la guarigione), bisogna sapere *come* (quale sua componente) e *quando* (in che momento si deve applicare lo stimolo o il blocco esterno) il sistema è *sensibile* all'intervento. Il nostro modello consente di prevedere che, se questa informazione è conosciuta, si può trarre vantaggio dalla capacità auto-organizzativa del sistema ed applicare una piccola e breve perturbazione per avere grandi e duraturi risultati.

In conclusione, grazie a questo interessante tipo di approccio logico-matematico, è stato possibile approfondire la conoscenza dei sistemi complessi e del rapporto tra la comunicazione tra diverse componenti di un sistema dinamico e la nascita dell'ordine a lungo termine. Soprattutto, è stato possibile porre l'attenzione su di un fenomeno che ha indubbia rilevanza nella teoria dell'evoluzione: dalla combinazione di molteplici elementi interconnessi può originare un ordine microscopico (riduzione dei gradi di libertà); da questo nucleo iniziale può originare, spontaneamente, un ordine macroscopico in forma di isole di ordine o in forma di modificazioni che si ripetono secondo cicli descritti dagli attrattori. È opportuno precisare che tutta la discussione svolta sugli attrattori booleani si mantiene su un piano molto generale, in quanto il presente lavoro ha solo scopo introduttivo, ma queste descrizioni qualitative hanno precise formulazioni matematiche [Hirsch and Smale, 1974; Kauffman, 1993], che includono anche modelli più complessi.

Reti con variabili continue

Oltre alle reti booleane, esistono molti altri modi per rappresentare le reti e simularne, con l'ausilio del calcolatore, il comportamento. Esistono anche modelli di rete a variabile continua (dove ogni nodo non varia solo come ON/OFF, ma può assumere valori discreti ed intermedi tra un massimo e un minimo). L'utilità di soffermarsi ancora sui modelli matematici può forse non apparire immediatamente evidente, ma è opportuno ribadire che la matematica fornisce alla biodinamica le basi concettuali più solide. È stato sostenuto da un noto biochimico che ha lavorato anche sulla teoria del caos [Cramer, 1993] che il feed-back è talmente importante in biologia da poter essere considerato qualcosa di simile a una "*fundamental law of life*".

In questa sezione si presenta un modello di una rete a cinque variabili simile a quella illustrata in precedenza, ma con la modifica che qui le relazioni fra gli elementi variano secondo una scala continuo. Ciascuna componente ha due uscite, di cui una invia un segnale attivatore, l'altra un segnale inibitore ad un'altra variabile della rete (figura 18).

Figura 18. Rappresentazione schematica della rete a cinque nodi variabili di continuo utilizzata per le simulazioni al calcolatore.

Ogni nodo **X** (**A,B,C,D,E**) della rete risponde alle influenze degli altri producendo i suoi segnali ad un'intensità proporzionale all'attività dei due nodi con cui è connesso. In sintesi il modello potrebbe essere riassunto con il seguente algoritmo:

$$\mathbf{X(A,B,C,D,E)_{tn+1}=kNS_{tn}-kNI_{tn}}$$

Dove il valore del nodo **X** al tempo **tn+1** dipende in positivo dal valore che ha al tempo precedente (**tn**) il nodo stimolatore (**NS)** ed in negativo dal valore del nodo inibitore (**NI**), moltiplicati per un parametro **k**, che indica quanta influenza (in stimolazione o inibizione) ha il valore di una variabile sul nodo con cui è connessa. Ad esempio, se al tempo **tn** il nodo **A**

= 100 e il nodo **E** = 10 e k = 0.5, al tempo **n+1** il nodo **B** = (100x0.5)-(10x0.5)=45.

In tale modello si devono predeterminare il *valore iniziale* dei cinque nodi ed il *valore **k***, che indica l'"intensità" del segnale. In questa simulazione si è stabilito che il valore iniziale dei nodi sia il seguente: **A**=100, **B**=50, **C**=0, **D**=-50, **E**=-100. Tali valori iniziali sono puramente arbitrari e determinano l'andamento quantitativo della rete, ma anche con diversi valori iniziali i risultati non cambiano dal punto di vista qualitativo (che è quello che più interessa in questo contesto di simulazioni matematiche). Il valore di **k** si è posto **k**=0.53, valore stabilito empiricamente con prove preliminari, in quanto esso consente alla rete di funzionare in modo sufficientemente costante nel tempo: valori di **k** maggiori e minori di 0.53 per questa rete rendono l'andamento instabile, nel senso che i valori di tutte le cinque variabili tendono a ridursi a zero o tendono ad aumentare all'infinito rispettivamente. Una volta fissati detti valori, si avvia l'esecuzione del programma, che calcola i cambiamenti nel tempo dei diversi nodi.

Oscillazioni coerenti

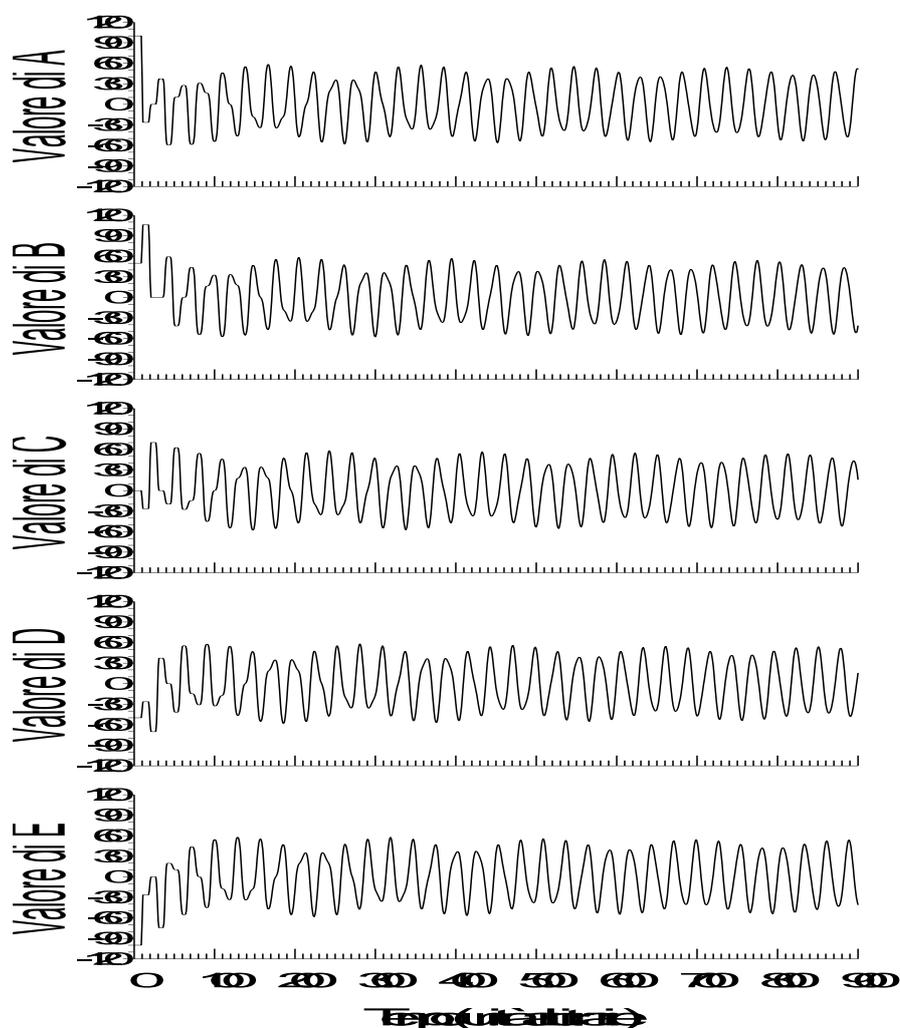
Nella figura 19 si riportano i tracciati nel tempo di tutte e cinque le variabili, separatamente nei diversi quadri per non causare sovrapposizioni confondenti. Si vede chiaramente che alla partenza **A**=100, **B**=50, **C**=0, **D**=-50, **E**=-100 e che rapidamente **A** diminuisce, **B**, **D** ed **E** salgono, **C** diminuisce, per poi rapidamente invertire la risposta ed assumere un andamento oscillante, sebbene alquanto irregolare. Andando avanti nel tempo, vale a dire continuando ad eseguire il programma con successive iterazioni, il gioco delle attivazioni ed inibizioni incrociate produce cambiamenti oscillanti che gradualmente si sincronizzano in modo perfetto e smorzano le instabilità osservate all'inizio. Da una situazione disordinata si passa ad una più ordinata ed armonica grazie al comportamento coerente di tutte le componenti della rete che si influenzano reciprocamente.

La rete si comporta in modo molto ordinato e trova quest'ordine spontaneamente. Un altro dato curioso che si può notare è che il periodo di un'oscillazione (distanza tra due picchi) è di circa 30 unità di tempo. Esiste però anche un'organizzazione temporale di lungo periodo (200 unità di tempo) data da onde lunghe comprendenti ciascuna sette oscillazioni. La *coerenza* della rete si ritrova quindi su due diverse scale temporali.

Anche con un simile modello, si possono effettuare delle prove, modificando a volontà i parametri d'interazione o le condizioni iniziali. Ciò consente di individuare in quali condizioni ed entro quali limiti si manifestano delle modificazioni qualitative o quantitative del comportamento della rete stessa. Chiamiamo *perturbazione minima* un momentaneo e transitorio cambiamento di una variabile (o nodo). Chiamiamo *perturbazioni strutturali* quelle che consistono nel modificare permanentemente le *regole* o le *connessioni* tra i nodi, o il valore del parametro **k**. Tali perturbazioni sono anche dette "*mutazioni*", utilizzando un linguaggio biologico.

Le perturbazioni minime sono facilmente "riassorbite" da una simile rete. Un esempio di perturbazione strutturale della rete potrebbe essere la rimozione di una connessione tra due nodi della rete. Queste prove (non mostrate) hanno fornito dei tracciati in cui si vedeva che in alcuni nodi l'ampiezza delle oscillazioni aumentava, in altri essa diminuiva; rimaneva comunque la sincronia tra tutte le oscillazioni. Quindi, in condizioni francamente "patologiche", la rete non perde la sua marcata capacità d'autorganizzazione, ma *si adatta* ad un funzionamento a regime ridotto di un nodo cercando in qualche modo di "*compensare*" questo deficit con una maggiore attività degli altri nodi.

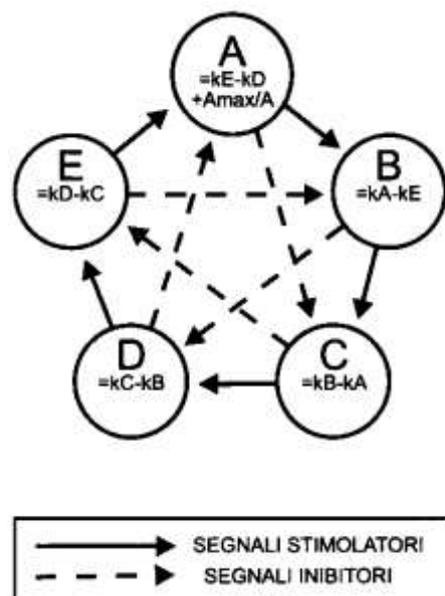
Figura 19. Andamento nel tempo dei cinque nodi (A,B,C,D,E) descritti in figura 18. k=0.53 per tutte le variabili.

--

Una rete non-lineare

Una rete omeodinamica così ordinata ed armonica simula solo alcuni aspetti del comportamento dei sistemi fisiologici reali i quali, come si è ampiamente dimostrato, presentano caratteristiche di caoticità e di variabilità. Per questo, si è pensato di inserire nello stesso sistema un elemento non-lineare. Tra le altre varie possibilità, si è ritenuto utile presentare la simulazione in cui un nodo della rete (**A**) è stato "condizionato" da un *fattore di controllo*: si è stabilito che il valore della variabile **A** al tempo **tn+1** dipendesse non solo da **E** e **D** (caso precedente), ma anche dal rapporto tra un valore arbitrario di $\mathbf{A_{max}}$ ed il valore di **A** al tempo precedente ($\mathbf{A_{tn}}$). Precisamente, l'algoritmo della funzione, con riferimento solo al nodo **A**, è il seguente:

$$A_{tn+1}=kE_{tn}-kD_{tn}+(A_{max}/A_{tn})$$

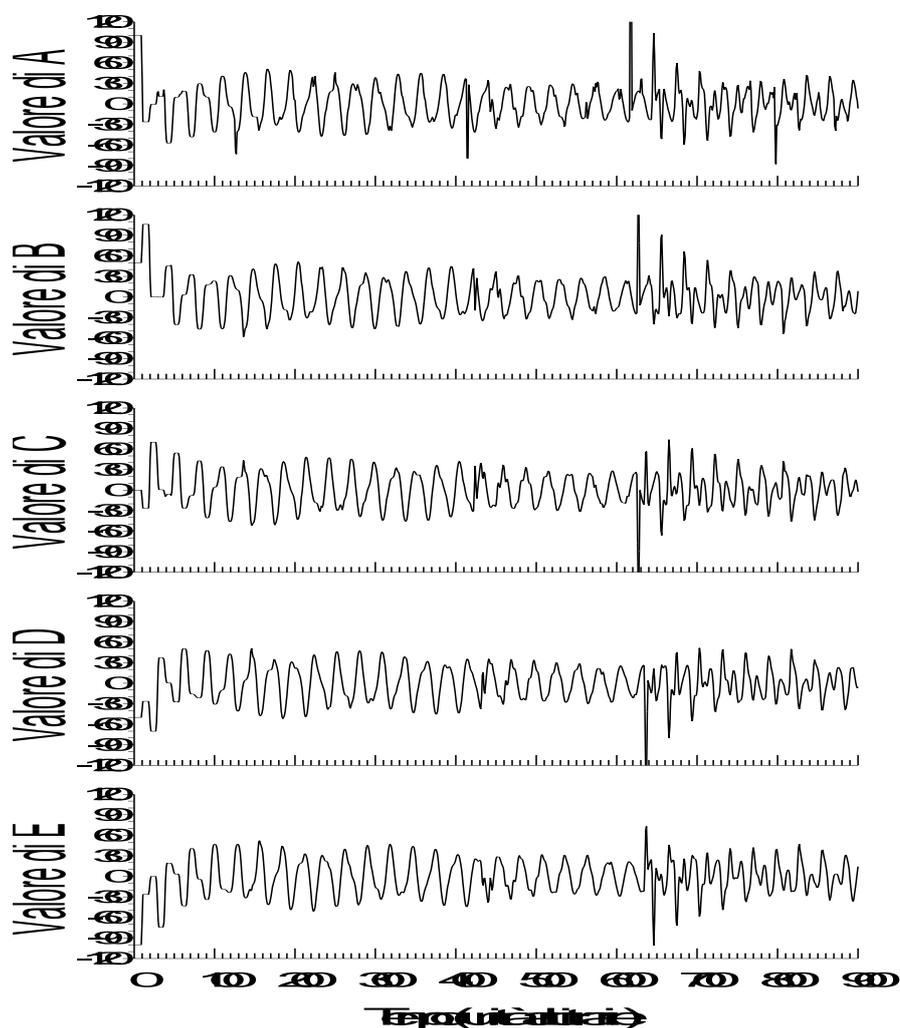
dove A_{max} è un valore stabilito all'inizio, che si può cambiare a volontà. Questo tipo di fattore di controllo della funzione è molto simile a quello che si è già visto in precedenza nella funzione di Verhulst. La figura 20 mostra lo schema della rete così modificata (lasciando invariati e uguali a quelli usati in figura 18 tutti gli altri parametri).

Figura 20. Rete di cinque nodi a variabile continua modificata con inserimento di un fattore di controllo nell'algoritmo del nodo A.

Le prove eseguite al calcolatore hanno mostrato che, con valori di A_{max} inferiori a 10, l'andamento dei tracciati è molto simile a quello visto sopra in figura 19; ciò significa che la modifica introdotta ha poco effetto sull'andamento globale della funzione. Con valori superiori a 10 cominciano a manifestarsi delle irregolarità, in forma di piccoli picchi che disturbano l'andamento regolare di base, disturbi che divengono sicuramente evidenti con A_{max} attorno a 20. La figura 21 mostra la simulazione eseguita con valore di A_{max} = 20 ed i tracciati di tutte e cinque le variabili della rete.

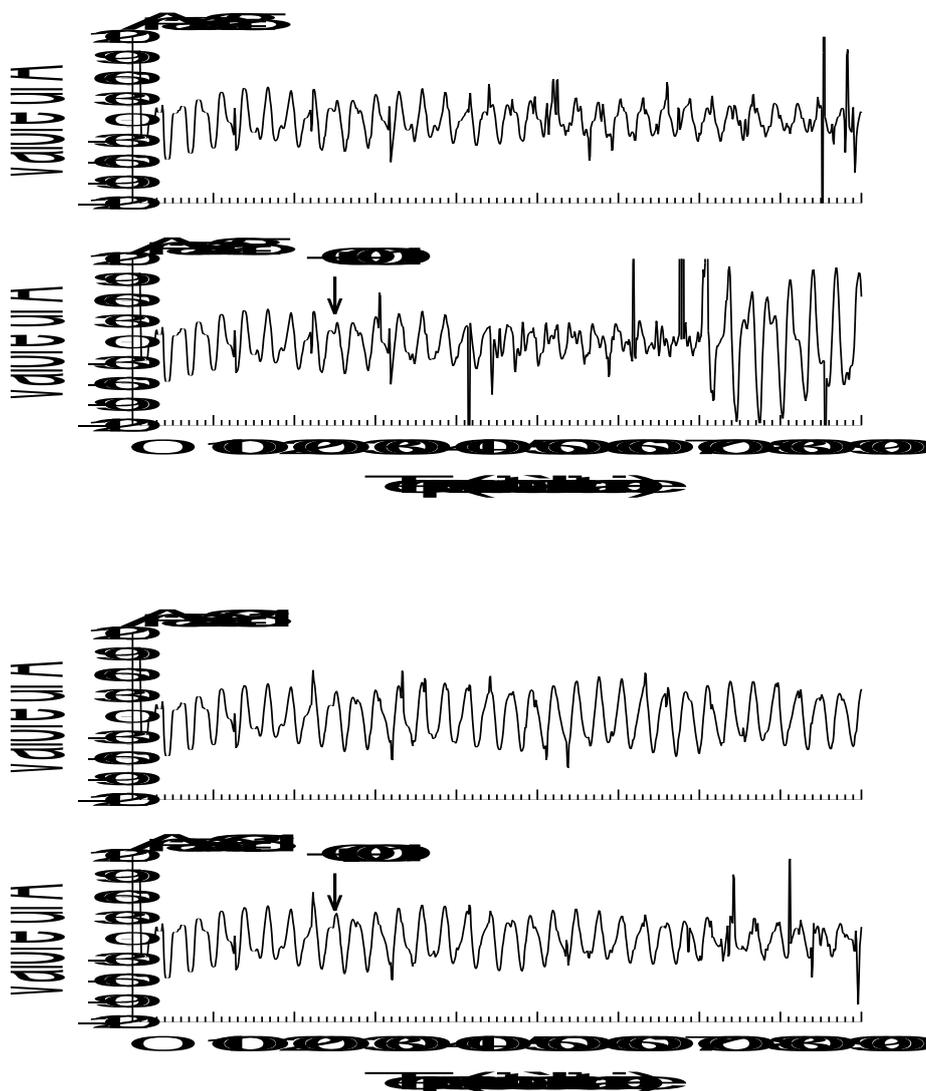
Si vede chiaramente che la rete inizia esattamente con l'andamento visto nella figura 19, avendo la tendenza a produrre oscillazioni ritmiche come nei casi descritti in precedenza e con la frequenza uguale a quella vista sopra. Esistono anche oscillazioni di lungo periodo, anche se meno evidenti. Vi sono però alcune caratteristiche peculiari di questi tracciati:

a) la presenza di marcate *discontinuità* nell'ampiezza dei picchi (di cui alcuni sono più piccoli del normale, mentre molti presentano un'ampia escursione);
b) la comparsa di *picchi supplementari* nell'intervallo tra un picco normale e l'altro. In alcuni punti si notano molteplici piccole oscillazioni del tracciato (ad esempio attorno al tempo 400-450), in altri punti si notano marcati sdoppiamenti del picco (ad esempio attorno al tempo 700-800);

c) esiste comunque un notevole *coordinamento* di tutta la rete, tale per cui le discontinuità di un nodo si comunicano rapidamente agli altri nodi. Una fine analisi dell'andamento temporale mostra che la prima grossa discontinuità compare come picco positivo nel tracciato A attorno al tempo 620 e poi si ripercuote immediatamente agli altri nodi: si nota come **B** subisca un immediato aumento, proporzionale all'aumento di **A**, mentre **C** mostra simultaneamente un simmetrico picco negativo, proprio come dettato dalle regole del sistema, descritte in figura 20.

Figura 21. Tracciati dei valori delle cinque variabili della rete descritta in figura 20. k=0.53, A_{max} =20.

Inutile dire che questo comportamento è caratteristico di un sistema in cui coesistono la tendenza all'autorganizzazione e un fattore di non-linearità, che genera il caos deterministico. Un fenomeno simile a quello che in precedenza si era prodotto in un sistema a feed-back come quello di Verhulst (figure 7 e 8), ora si ritrova, con caratteristiche di maggiore complessità, nella rete di cinque nodi. Val la pena ribadire che le irregolarità

disegnate dai grafici di figura 21 non rappresentano un “disturbo” o un fenomeno dipendente dal *caso*, ma piuttosto sono indice della presenza del *caos deterministico*. Ripetendo la prova con gli stessi parametri, si ottengono esattamente gli stessi tracciati, fin nei minimi particolari. Che si tratti sicuramente di un tipico andamento caotico si evidenzia anche da due peculiari caratteristiche, documentate dai tracciati della figura successiva (figura 22).

Figura 22. Tracciati del valore del nodo A della rete descritta in figura 20 ed effetto di una minima variazione del valore dello stesso nodo. k=0.53, A_{max} =25 o =26.1, come indicato su ciascun tracciato.

Qui si riportano i tracciati, riferiti solo al nodo **A**, utilizzando due diverse A_{max} ed introducendo una minima perturbazione. Si vede chiaramente che una perturbazione di 0.001 unità, corrispondente quindi a 1/1000 del valore di **A** in un certo istante (ad esempio in questo caso si è modificato il valore di **A** da 12.468 a 12.469), introduce un cambiamento che a lungo termine causa differenze macroscopiche nel comportamento di tutta la rete. Gli

altri nodi qui non sono rappresentati per semplicità, ma subiscono cambiamenti analoghi e immediatamente successivi a quelli di **A**. Quindi, anche una rete così fatta subisce l'"effetto farfalla".

Inoltre, la figura 22 documenta il fatto che usando determinati valori di $\mathbf{A_{max}}$ (in questo esempio, 26.1) si assiste ad un andamento abbastanza ordinato e regolare. Tali "punti di equilibrio" sono però piuttosto rari e si manifestano solo con precisi valori di $\mathbf{A_{max}}$. Ad esempio, nella nostra simulazione si osserva andamento periodico (poco caos) con $\mathbf{A_{max}}$ = 26.1, ma non con $\mathbf{A_{max}}$ =25, 26 e 26.2. Anche questo comportamento è reminiscente di quanto già osservato a proposito del feed-back ad una singola variabile e del diagramma di biforcazione. Nel comportamento caotico sono presenti "isole di ordine". Anche in questo caso, però, la situazione della rete non si può definire uno stato di equilibrio, quanto, piuttosto, un tipico stato "metastabile", in cui piccole perturbazioni possono portare a drastiche modifiche di comportamento (vedi il tracciato in basso nella figura 22, dove si è introdotta, al tempo 250, una minima perturbazione).

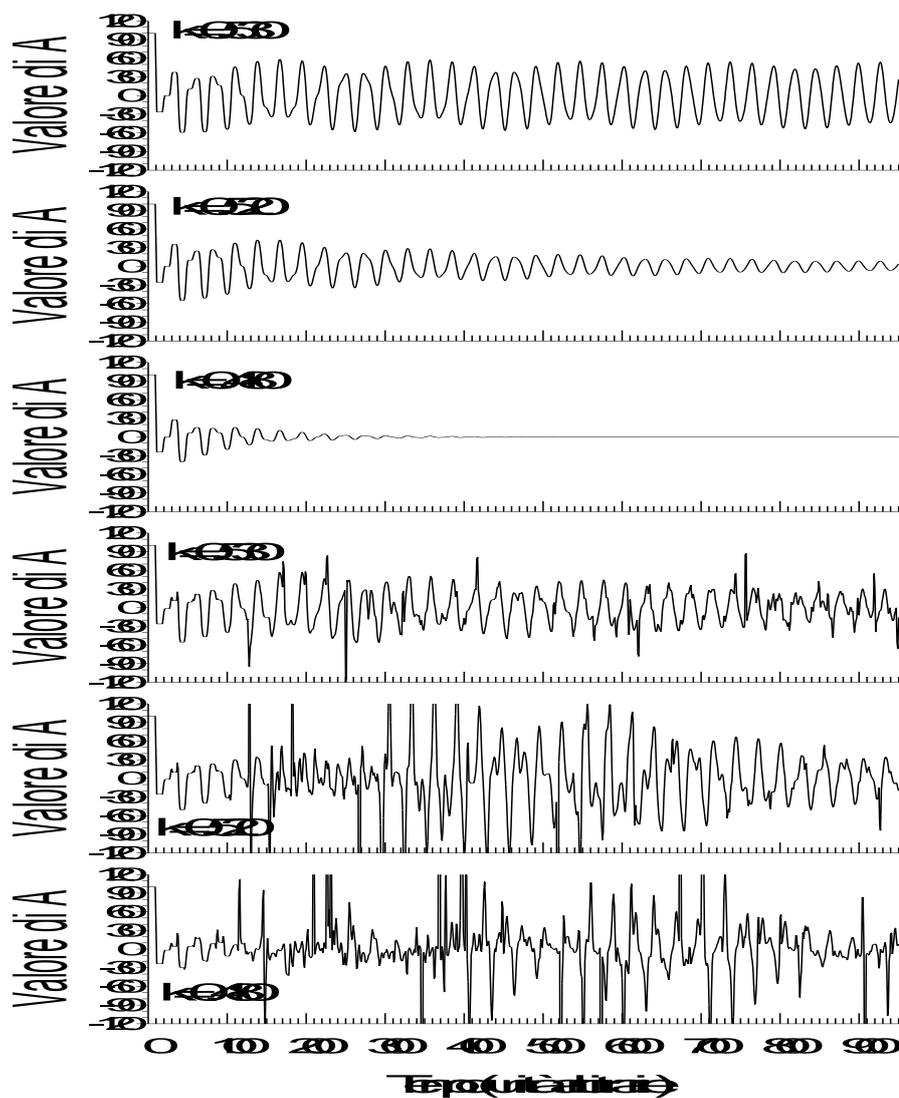
Un vantaggio della non-linearità

Infine, si può approfittare di questo modello per illustrare un altro importante concetto che si riferisce alle proprietà dei sistemi caotici. Nella figura 23 si riportano simulazioni eseguite con diversi valori del parametro **k** che, come si è detto, regola l'intensità della risposta di ciascun nodo alla sollecitazione da parte di quelli che lo controllano. Si è anche detto che una rete come quella qui descritta ha un valore di **k** abbastanza ristretto entro cui le oscillazioni si mantengono di ampiezza pressoché costante nel tempo. Infatti, come si vede dai primi tre tracciati in alto della figura 23, se si riduce il valore di **k** da 0.53 a 0.52 o a 0.50 si assiste ad un andamento tale per cui le oscillazioni progressivamente si smorzano fino a scomparire. Ciò si verifica perché ad ogni ciclo successivo ogni singolo nodo, ricevendo meno "stimoli" dagli altri, ridurrà le proprie escursioni, sia in positivo sia in negativo.

Tuttavia, i tre grafici in basso nella figura 23 dimostrano che questo problema di instabilità non si presenta se nella rete è inserito il fattore di controllo ($\mathbf{A_{max}}$ /$\mathbf{A_{tn}}$), che produce l'andamento caotico. A questo punto, nonostante si riduca il fattore **k**, la rete continua a "funzionare". Prove successive (non illustrate) hanno mostrato che anche in presenza del caos la funzione si estingue se il valore di **k** è molto più basso (ad esempio, con **k**=0.4), ma in ogni caso le prove dimostrano che l'andamento della rete caotica è molto più duraturo nel tempo, anche in presenza di una significativa riduzione del parametro di controllo.

Volendo speculare sul significato biologico di quest'ultima proprietà della rete dinamica non-lineare, si potrebbe con molte ragioni sostenere che un simile sistema ha un grande vantaggio su quello perfettamente regolare. Infatti, mentre quello regolare, non caotico, ha bisogno di un valore molto preciso di velocità per funzionare per un certo tempo (quindi, in parole più biologiche, per "sopravvivere"), il sistema dotato di caoticità si accontenta di un intervallo ampio di possibilità e di velocità. Si tratta di un *vantaggio evolutivo* del caos deterministico, se visto in relazione alla nascita e sviluppo della vita sulla terra; si tratta di un *vantaggio fisiologico* di un sistema dinamico se visto in relazione al mantenimento dell'omeodinamica biologica al variare continuo dei parametri di controllo e delle velocità delle reazioni. In conclusione, si potrebbe sostenere che un sistema dinamico come quello qui descritto *deve* essere caotico (il che non significa disordinato) per avere più probabilità di

funzionare a lungo in una situazione dove i parametri di controllo sono instabili.

Figura 23. Tracciati del valore del nodo A della rete descritta in figura 18 (tre superiori) ed in figura 20 (tre inferiori), al variare del parametro k. Il valore di k è indicato in ciascun tracciato. A_{max} (usata nei tre tracciati inferiori)=40.

BIBLIOGRAFIA

Adams, D.O. and Hamilton, T.A. (1992) Macrophages as destructive cells in host defense. In: *Inflammation, 2nd edition* (J.I. Gallin *et al.*, eds.). Raven Press, New York: 637-662.

Ader, R., Cohen, N. and Felten, D. (1995) Psychoneuroimmunology: interactions between the nervous system and the immune system. *Lancet* 345: 99-103.

Adey, W.R. (1988) Physiological signalling across cell membranes and cooperative influences of extremely low frequency electromagnetic fields. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlaag, Berlin-Heidelberg: 148-170.

Adey, W.R. (1993) Whispering between cells: electromagnetic fields and regulatory mechanisms in tissue. *Frontier Perspect*. 3: 21-25.

Akira, S., Hirano, T., Taga, T. and Kishimoto, T. (1990) Biology of multifunctional cytokines: IL 6 and related molecules. *FASEB J.* 4: 2860-2867.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. and Watson, J.D. (1989) *Molecular Biology of the Cell. 2nd edition*. Garland Publ., New York.

Albrecht-Buehler, G. (1991) Surface extensions of 3T3 cells towards distant infrared light sources. *J. Cell Biol*. 114: 493-502.

Alexander, F. (1951) *Medicina Psicosomatica*. Giunti, Firenze.

Ammala, C., Larsson, O., Berggren, P.O., Bokvist, K., Juntti-Berggren, L., Kindmark, H. and Rorsman, P. (1991) Inositol triphosphate-dependent periodic activation of a Ca^{2+}-activated K^+ conductance in glucose-stimulated pancreatic B-cells. *Nature* 353: 849-852.

Anagnostatos, G.S. (1994) Small water clusters (clathrates) in the preparation process of homoeopathy. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 121-128.

Anderson, M. (1997) Shiatsu-terapia: una nuova frontiera. *Riabilitazione Oggi* 14 (2): 27-41.

Andrighetto, G. and Zoller, M. (1987) Activation of help and contrasuppression as essential prerequisites for immune response. *J. Mol. Cell. Immunol*. 3: 199-214.

Andrioli, G., Lussignoli, S., Ortolani, R., Minuz, P., Vella, F. and Bellavite, P. (1996) Dual effects of diclofenac on human platelet adhesion in vitro. *Blood Coag. Fibrinol*. 7: 153-156.

Andrioli, G., Lussignoli, S., Gaino, S., Benoni, G. and Bellavite, P. (1997) Study on the paradoxical effects of NSAIDs on platelet activation. *Inflammation* 21: 519-530.

Anggard, E. (1994) Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 343: 1199-1206.

Arani, R., Bono, I., Del Giudice, E. and Preparata, G. (1995) QED coherence and the thermodynamics of water. *Int. J. Mod. Phys*. B9: 1813-1841.

Arecchi, F.T. e Arecchi, I. (1990). *I Simboli e la Realtà*. Jaca Book, Milano.

Ashby, B. (1990) Novel mechanism of heterologous desensitization of adenylate cyclase: prostaglandins bind with different affinities to both stimulatory and inhibitory receptors on platelets. *Molec. Pharmacol*. 38: 46-53.

Atkins, P.W. (1984) *The Second Law*. Scientific American Books, New York.

Babloyantz, A. and Destexhe, A. (1986) Low dimensional chaos in an instance of epilepsy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3513-3517.

Babloyantz, A. and Lourenco, C. (1994) Computation with chaos: A paradigm for cortical activity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 9027-9031.

Baiguera, R., Rossini, S., Mazzone, A., Jucci, R., Dell'Acqua, R., Sacchi, S., Casali, G. and Ricevuti, G. (1986) Inhibition of neutrophil migration by laser irradiation . *J. Leuk. Biol*. 40: 272-278.

Barros, J. and Pasteur, S. (1977) *Homeopatia, Medicina del Terreno*. E. Bibl. Universitad. Central de Venezuela, Caracas.

Barry, R.J. and Furedy, J.J. (1993) Stimulus intensity and novelty interact in elicitation of the phasic electrodermal orienting response. *Int. J. Psychophysiol*. 14: 249-254.

Bascands, J.L., Cabos-Boutot, C., Manuel, Y. and Girolami, J.P. (1990) Pretreatment with low doses of cadmium (Cd) protects rat mesangial cells against the direct toxic effect of cadmium. *J. OMHI* 3: 9-13.

Bassett, C.A.L., Pawluk, R.J. and Pilla, A.A. (1974) Augmentation of bone repair by inductively coupled electromagnetic fields. *Science* 184: 575-579.

Bechtloff, F. (1991) *EAV-Elektroakupunctur nach Voll-Eine Darstellung in Bereichen*. Medizinisch Literar. Verlag, Uelze.

Bellavite, P. (1988) The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radical Biol. Med*. 4: 225-261.

Bellavite, P. (1990) Ricerca in omeopatia: Dati, problemi e prospettive. *Ann. Ist. Sup. Sanità* 26: 179-187.

Bellavite, P., Chirumbolo, S., Signorini, A., Bianchi, I. and Dri, P. (1991) Simultaneous measurement of oxidative metabolism and adhesion of human neutrophils and evaluation of multiple doses of agonists and inhibitors. In: *Ultra Low Doses* (C. Doutremepuich, ed.) Taylor and Francis Ltd., London: 93-117.

Bellavite, P., Chirumbolo, S., Mansoldo, C., Gandini, G. and Dri, P. (1992) A simultaneous assay for oxidative metabolism and adhesion of human neutrophils. Evidence for correlations and dissociations of the two responses. *J. Leukocyte Biol*. 51: 329-335.

Bellavite, P., Chirumbolo, S., Lippi, G., Andrioli, G., Bonazzi, L. and Ferro, I. (1993a) Dual effects of formylpeptides on the adhesion of endotoxin-primed human neutrophils. *Cell. Biochem. Funct*. 11: 231-239.

Bellavite, P., Lippi, G., Signorini, A., Andrioli, G. and Chirumbolo, S. (1993b) Nonlinear dose-dependent metabolic and adhesive responses of human neutrophils to chemotactic agents. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.) Editrice Compositori, Bologna: 135-150.

Bellavite, P., Chirumbolo, S., Lippi, G., Guzzo, P. and Santonastaso, C. (1993c) Homologous priming in chemotactic peptide stimulated neutrophils. *Cell Biochem. Funct*. 11: 93-100.

Bellavite, P., Carletto, A., Biasi, D., Caramaschi, P., Poli, F., Suttora, F. and Bambara, L.M. (1994a) Studies of skin-window exudate human neutrophils. Complex patterns of adherence to serum-coated surfaces in dependence on FMLP doses. *Inflammation* 18: 575-587.

Bellavite, P., Schinella, M., Andrioli, G., Lippi, G., Lussignoli, S., Carletto, A. and Lippi, U. (1994b) Risposte funzionali dei neutrofili e loro regolazione in vivo e in vitro. *Medicina di Laboratorio* 2: 192-206.

Bellavite, P., Andrighetto, G. e Zatti, M. (1995) *Omeostasi, Complessità e Caos, un'Introduzione*. Franco Angeli, Milano.

Bellavite, P. and Signorini, A. (1995) *Homeopathy: a Frontier in Medical Science. Experimental Studies and Theoretical Foundations.* North Atlantic Books, Berkeley.

Bellavite, P. (1996) Le scienze biomediche tra biologia molecolare e complessità. *KOS* 125: 36-41.

Bellavite, P. and Signorini, A. (1996a) Biologische wirkungen electromagnetischer fielden. In: *Homoopathie und Bioresonanztherapie. Physiologiche und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforchung* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Medizinverlag Maudrich, Wien: 41-56.

Bellavite, P. and Signorini, A. (1996b) Pathologie, komplexe systeme, und resonanz. In: *Homoopathie und Bioresonanztherapie. Physiologische und Physikalische Voraussetzungen Grundlagenforschung* (P.C. Endler und J. Schulte, Hrsg.). Medizinverlag Maudrich, Wien: 65-76.

Bellavite, P. e Zatti, M. (1996) Il paradigma della complessità nelle scienze e in medicina. *La Nuova Secondaria* (ed. La Scuola, Brescia) 13 (7): 45-53.

Bellavite, P., Conforti, A., Lussignoli, S., Chirumbolo, S., Andrioli, G. and Signorini, A. (1996) Recent

research developments in homeopathy. *Leader for Chemist* 7: 4-15.

Bellavite, P., Chirumbolo, S., Santonastaso, C., Biasi, D., Lussignoli, S. and Andrioli, G. (1997a) Dose-dependence of the various functional responses of neutrophils to formylpeptides. Activation, regulation, and inverse effects according to the agonist dose and cell condition. In: *Signals and Images* (M. Bastide, ed.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 111-119.

Bellavite, P., Lussignoli, S., Semizzi, M.L., Ortolani, R. and Signorini, A. (1997b) The similia principle: from cellular models to regulation of homeostasis. *Brit. Hom. J*. 86: 73-85.

Bellavite, P., Andrioli, G., Lussignoli, S., Signorini, A., Ortolani, R. and Conforti, A. (1997c) A scientific reappraisal of the "Principle of Similarity". *Medical Hypotheses* 49: 203-212.

Bellavite, P. (1988a) *Lo Stato della Ricerca Scientifica in Omeopatia*. A cura di A.N.I.P.R.O., Milano.

Bellavite, P. (1998b) The biological basis of healing processes. In: *Textbook of Complementary and Alternative Medicine* (W.B. Jonas and J.S. Levin eds.). William Wilkins, Baltimore (in press).

Benhamou, C.L., Harba, R., Lespessailles, E., Jacquet, G., Tourliere, D. and Jennane, R. (1994) Changes in fractal dimension of trabecular bone in osteoporosis. A preliminary study. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T. F. Nonnemacher *et al.*, eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 292-299.

Bensoussan, A. (1994) Acupuncture meridians-myth or reality. *Complem. Med. Ther*. 2: 80-85.

Benton, H.P. (1991) Cytokines and their receptors. *Curr. Opinion Cell Biol*. 3: 171-175.

Benveniste, J. (1994) Further biological effects induced by ultra high dilutions. Inhibition by a magnetic field. In: *Ultra High Dilution* (P. C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 35-38.

Benzi, R., Sutera, A. Vulpiani, A. (1981) The mechanism of stochastic resonance. *J. Phys*. A14: L453-L457.

Bernard, C. (1973) *Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale*. Feltrinelli, Milano.

Berridge, M. and Galione, A. (1988) Cytosolic calcium oscillators. *FASEB J.* 2: 3074-3082.

Berridge, M.J. and Irvine, R.F. (1989) Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* 341: 197-205.

Bianchi, M., Jotti, E., Sacerdote, P. and Panerai, A.E. (1991) Traditional acupuncture increases the content of beta-endorphin in immune cells and influences mitogen induced proliferation. *Am. J. Clin. Med.* 19: 101-104.

Bianchi, I. (1987) *Argomenti di Omotossicologia. Vol. I.* Guna Editore, Milano.

Bianchi, I. (1994) *Gli Oligoelementi nella Pratica Terapeutica.* Guna Editore, Milano.

Biasi, D., Bambara, L.M., Carletto, A., Caraffi, M., Serra, M.C. and Chirumbolo, S., Bellavite, P. (1993) Factor-specific changes of the oxidative metabolism of exudate human neutrophils. *Inflammation* 17: 13-23.

Bischof, M. (1994) The history of bioelectromagnetism. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho *et al.,* eds.). World Scientific, Singapore: 1-31.

Bistolfi, F., Olzi, E. and Asdente, M. (1985) *Campi Magnetici e Cancro*. Ed. Minerva Medica, Torino.

Bistolfi, F. (1989) *Radiazioni Non Ionizzanti, Ordine, Disordine e Biostrutture*. Ed. Minerva Medica, Torino.

Boiron, J. and Belon, P. (1990) Contributions of fundamental research in homoeopathy. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 34-45.

Boobis, A.R., Fawthrop, D.J. and Davies, D.S. (1992) Mechanisms of cell injury. In: *Oxford Textbook of Pathology, Vol. 1.* (J.O.D. McGee *et al.,* eds.). Oxford University Press, Oxford: 181-193.

Boyd, L.J. (1936) *A Study of the Simile in Medicine*. Boericke and Tafel, Philadelphia.

Brain, P. and Cousens, R. (1989) An equation to describe dose-responses where there is stimulation of growth at low doses. *Weed Res*. 29: 93-96.

Braunwald, E. (1991) Cellular and molecular biology of cardiovascular disease. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill, N.York: 835-841.

Breithaupt, H. (1989) Biological rhytms and communication. In: *Electromagnetic Bio-Information* (F.A. Popp *et al.*, eds.). Urban & Schwarzenberg, München: 18-41.

Briheim, G., Stendahl, O., Coble, B.I. and Dahlgren, C. (1988) Exudate polymorphonuclear leukocytes isolated from skin chambers are primed for enhanced response to subsequent stimulation with the

chemoattractant fMet-Leu-Phe and C3 opsonized yeast particles. *Inflammation* 12: 141-152.

Brodde, O.E. and Michel, M.C. (1989) Disease states can modify both receptor number and signal transduction pathways. *Trends Pharmacol. Sci*. 10: 383-384.

Brugemann, H. (ed.) (1993) *Bioresonance and Multiresonance Therapy (BRT). Vol. 1*. Haug International, Brussels.

Bullock, T.H. (1977) Electromagnetic sensing in fish. *Neurosci. Res. Program. Bull*. 15: 17-22.

Byrn, C., Olsson, I., Falkheden, L., Lindth, M., Hosterey, U., Fogelberg, M., Linder, L.E. and Bunketorp, O. (1993) Subcutaneous sterile water injections for chronic neck and shoulder pain following whiplash injuries. *Lancet* 341: 449-452.

Byus, C.V., Lundak, R.L., Fletcher, R.M. and Sadey, W.R. (1984) Alterations in protein kinase activity following exposure of cultured lymphocytes to modulated microwave fields. *Bioelectromagnetics* 5: 34-51.

Cadossi, R., Bersani, F., Cossarizza, A., Zucchini, P., Emilia, G., Torelli, G. and Franceschi, C. (1992) Lymphocytes and low-frequency electromagnetic fields. *FASEB J*. 6: 2667-2674.

Calabrese, E.J., McCarthy, M.E. and Kenyon, E. (1987) The occurrence of chemically induced hormesis. *Health Phys*. 52: 531-541.

Caldwell, C.B., Rosson, J., Surowiak, J. and Hearn, T. (1994) Use of the fractal dimension to characterize the structure of cancellous bone in radiographs of the proximal femur. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T. F. Nonnemacher *et al.,* eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 300-306.

Cambar, J., Desmouliere, A., Cal, J.C. and Guillemain, J. (1983) Mise en évidence de l'effet protecteur de dilutions homéopathiques de Mercurius corrosivus vis-à-vis de la mortalité au chlorure mercurique chez la souris. *Ann. Homéopathiques Fr*. 5: 160-167.

Candegabe, M.E. e Carrara, H.C. (1997) *Approssimazione al Metodo Pratico e Preciso della Omeopatia Pura*. Centro Internaz. della Grafica, Venezia.

Candegabe, E. (1989) *Materia Medica Comparata*. Ed. Red, Como.

Cannon, W.B. (1928) The mechanism of emotional disturbances of bodily functions. *New Engl. J. Med.* 198: 877-884.

Cannon, W.B. (1935) Stresses and strains of homeostasis. *Am. J. Med. Sci*. 189: 1-14.

Capra, F. (1996) *The Web of Life*. Doubleday-Anchor Book, New York.

Carletto, A., Biasi, D., Bambara, L.M., Caramaschi, P., Bonazzi, M.L., Lussignoli, S., Andrioli, G. and Bellavite, P. (1997) Studies of skin-window exudate human neutrophils: Increased resistance to pentoxifylline of the respiratory burst in primed cells. *Inflammation* (in press)

Carrel, A. (1935) *Man the Unknown*. Harper & Bros, New York (ed. Italiana: *L'Uomo, Questo Sconosciuto*. Città Armoniosa, Reggio Emilia, 1991).

Carrel, A. (ed.) (1945) *Médecine Officielle et Médecines Hérétiques*. (ed. Italiana: *Medicina Ufficiale e Medicine Eretiche*. Bompiani, Milano 1950). Plon, Paris.

Casati, G. (ed.) (1991) *Il Caos. Le Leggi del Disordine*. Le Scienze, Milano.

Casolo, G., Balli, E., Taddei, T., Amuhasi, J. and Gori, C. (1989) Decreased spontaneous heart rate variability in congestive heart failure. *Am. J. Cardiol*. 64: 1162-1167.

Caspani, F. (1982) *Micromassaggio Estremo-orientale*. Edizioni Red, Como.

Caspani, F. (1997a) Il micromassaggio estremo-orientale razionale: rito e mito millenario. *Riabilitazione Oggi*

14 (2): 9-19.

Caspani, F. (1997b) L'auricoloterapia; un "nuovo" antichissimo metodo terapeutico. *Riabilitazione Oggi* 14 (2): 20-26.

Cassatella, M. (1996) *Cytokines Poduced by Polymorphonuclear Neutrophils: Molecular and Biological Aspects*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.

Castellini, M. (1997) *Appunti di Materia Medica Minerale*. Ed. Scuola Med. Omeopatica, Verona.

Castellini, M. (1997) *Dai Traumi all'Omeopatia*. Cortina, Verona.

Catt, K.J. and Balla, T. (1989) Phosphoinositide metabolism and hormone action. *Ann. Rev. Med.* 40: 487-509.

Cazin, J.C., Cazin, M., Gaborit, J.L., Chaoui, A., Boiron, J., Belon, P., Cherruault, Y. and Papapanayotou, C. (1987) A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of Arsenic on the retention and mobilisation of Arsenic in the rat. *Human Toxicology* 6: 315-320.

Ceccherelli, F., Gagliardi, G., Matterazzo, G., Visentin, R. and Giron, G.P. (1996) The role of manual acupuncture and morphine administration on the modulation of capsaicin-induced edema in rat paw. A blind controlled study. *Acupunct. & Electrother. Res. Int. J.* 21: 7-14.

Cerutti, P.A. (1991) Oxidant stress and carcinogenesis. *Eur. J. Clin. Invest*. 21: 1-5.

Chaltin, L. (1994) Clinical homeopathy, bioallergic remedies, and electroacupuncture devices. *Townsend Lett*. Jan.: 38-42.

Charlton, B. and Lafferty, K.J. (1995) The Th1/Th2 balance in autoimmunity. *Curr. Biol*. 7: 793-798.

Cheek, T.R. (1991) Calcium regulation and homeostasis. *Curr. Opin. Cell Biol*. 3: 199-205.

Chen, X.H. and Han, J.S. (1992) All three types of opioid receptors in the spinal cord are important for 2/15 Hz electroacupuncture analgesia. *Eur. J. Pharmacol*. 211: 203-210.

Chen, J.F. (1996) *Plant Foods and Nutritional Immunology. A Scientific Approach*. Bright Ideas Press, Provo (Utah).

Cherruault, Y., Guillez, A., Sainte-Laudy, J. and Belon, Ph. (1989) Étude mathematique et statistique des effets de dilutions successives de chlorhydrate d'histamine sur la réactivité des basophiles humains. *Bio-Sciences* 7: 63-72.

Cheson, B.D., Christensen, R.L., Sperling, R., Kohler, B.E. and Babior, B.M. (1976) The origin of chemiluminescence of phagocytosing leukocytes. *J. Clin. Invest*. 58: 789-796.

Chiabrera, A., Grattarola, M., Parodi, G. and Marcer, M. (1984) Interazione tra campo elettromagnetico e cellule. *Le Scienze* 192: 78-94.

Chikanza, I.C., Petrou, P., Kingsley, G., Chrousos, G. and Panayi, G.S. (1992) Defective hypothalamic response to immune and inflammatory stimuli in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. Rheum*. 35: 1281-1288.

Chirumbolo, S., Signorini, A., Bianchi, I., Lippi, G. and Bellavite, P. (1993) Effects of homeopathic preparations of organic acids and of minerals on the oxidative metabolism of human neutrophils. *Brit. Hom. J.* 82: 227-244.

Chirumbolo, S., Conforti, A., Lussignoli, S., Ortolani, R. and Bellavite, P. (1995) Biologia molecolare e funzioni delle citochine. *Med. Biol*. 13 (1): 3-14.

Chirumbolo, S., Conforti, A., Lussignoli, S., Metelmann, H. and Bellavite, P. (1997) Effects of *Podophyllum peltatum* compounds in various preparations and dilutions on human neutrophil functions in vitro. *Brit. Hom. J.* 86: 16-26.

Chou, Y., Tao, M. and Qiou, M. (1991) Influence of acupuncture on the induction of interferon by peripheral leukocyte s of asymptomatic hepatitis B virus carriers (ASC). *Int. J. Acupunct*. 2: 255-260.

Clegg, J.S. (1982) Alternative views on the role of water in cell function. In: *Biophysic of Water* (F. Franks and

S. Mathias, eds.). Wiley & Sons Ltd., New York: 365-383.

Cohen, S., Tyrrel, D.A.J. and Smith, A.P. (1991) Psychological stress and the susceptibility to the common cold. *New Engl. J. Med*. 325: 606-612.

Collins, J.J., Imhoff, T.T. and Grigg, P. (1996) Noise-enhanced tactile sensation. *Nature* 383: 770.

Conforti, A., Signorini, A. and Bellavite, P. (1993) Effects of high dilutions of histamin and other natural compounds on acute inflammation in rats. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.). Editrice Compositori, Bologna: 163-169.

Conforti, A., Lussignoli, S., Bertani, S., Ortolani, S., Verlato, G. and Bellavite, P. (1995) Intraperitoneal administration of adjuvant inhibits the development of adjuvant arthritis in rats. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 8: 113-121.

Conforti, A., Lussignoli, S., Bertani, S., Verlato, G., Ortolani, R., Bellavite, P. and Andrighetto, G. (1997) Specific and long-lasting suppression of rat adjuvant arthritis by low-dose Mycobacterium butiricum. *Eur. J. Pharmacol*. 324: 241-247.

Conti, P., Gigante, G., Cifone, M.G., Alesse, E., Ianni, G.F., Reale M. and Angeletti, P.U. (1983) Reduced mitogenic stimulation of human lymphocytes by extremely low frequency electromagnetic fields. *FEBS Lett*. 162: 156-160.

Contri, G. (1994) *Il Pensiero di Natura*. Sic-Sipiel, Milano.

Cordo, P., Inglis, J.T., Verschueren, S., Collins, J.J., Merfeld, D.M., Rosenblum, S., Buckley, S. and Moss, F. (1996) Noise in human muscle spindles. *Nature* 383: 769.

Cossarizza, A., Monti, D., Bersani, F., Cantini, M., Cadossi, R., Sacchi, A. and Franceschi, C. (1989) Extremely low frequency pulsed electromagnetic fields increase cell proliferation in lymphocytes from young and aged subjects. *BIochem. Biophys. Res. Commun*. 160: 692-698.

Cramer, F. (1993) *Chaos and Order. The Complex Structure of Living Systems*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim.

Crutchfield, J.P., Farmer, J.D., Packard, N.H. and Shaw, R.S. (1986) Chaos. *Scientific American* 255: 38-49.

D'Andrea, P., Zacchetti, D., Meldolesi, J. and Grohovaz, F. (1993) Mechanism of [Ca2+]i oscillations in rat chromaffin cells. Complex Ca2+-dependent regulation of a ranodine-insensitive oscillator. *J. Biol. Chem.* 268: 15213-15220.

Dalgleish, A.G. (1994) Cancer vaccines. *Eur. J. Cancer* 30A(7): 1029-1035.

Darras, J.C., de Vernejoul, P. and Albarede, P. (1992) Nuclear medicine and acupuncture: a study on the migration of radioactive tracers after injection at acupoints. *Am. J. Acupunct.* 20: 245-256.

Davenas, E., Poitevin, B. and Benveniste, J. (1987) Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *Eur. J. Pharmacol*. 135: 313-319.

Davenas, E., Beauvais, F., Amara, J., Robinson, M., Miadonna, A., Tedeschi, A., Pomeranz,B., Fortner, P., Belon, P., Sainte-Laudy, J., Poitevin, B. and Benveniste, J. (1988) Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature* 333: 816-818.

Dawson, M.E. (1990) Psychophysiology at the interface of clinical science, cognitive science, and neuroscience. *Psychophysiology* 27: 243-255.

Del Giudice, E. and Preparata, G. (1995) Coherent dynamics in water as a possible explanation of biological membranes formation. *J. Biol. Phys*. 20: 105-116.

Del Giudice, E. , Doglia, S., Milani, M. and Vitiello, G. (1988a) Structures, correlations and electromagnetic interactions in living matter: Theory and applications. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 49-64.

Del Giudice, E., Preparata, G. and Vitiello, G. (1988b) Water as a free electric dipole laser. *Phys. Rev. Lett*. 61: 1085-1088.

Del Giudice, E., Galimberti, A., Gamberale, L. and Preparata, G. (1995) Electrodynamical coherence in water: A possible origin of the tetrahedral coordination. *Mod. Phys. Lett*. B9: 953-961.

Del Giudice, E. (1990) Collective processes in living matter: A key for homeopathy. In: *Homeopathy in Focus*. VGM (Verlag fur Ganzheitsmedizin) Essen: 14-17.

Del Giudice, E. (1997) Ancora a proposito di memoria. (Atti convegno "*La memoria dell'acqua*", a cura di M. Di Stefano). *Medicina Naturale* 5: 48-49.

Delbancut, A., Dorfman, P. and Cambar, J. (1993) Protective effect of very low concentrations of heavy metals (cadmium and cisplatin) against cytotoxic doses of these metals on renal tubular cell cultures. *Br. Hom. J.* 82: 123-124.

Demangeat, J.L., Demangeat, C., Gries, P., Poitevin, B. and Constantinesco, A. (1992) "Modifications des temps de relaxation RMN a 4 MHz des protons du solvant dans les trés hautes dilutions salines de Silice/Lactose. *J. Med. Nucl. Biophy*. 16 (2): 135-145.

Denollet, J., Sys, S.U., Stroobant, N., Rombouts, H., Gillebert, T.C. and Brutsaert, D.L. (1996) Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet* 347: 417-421.

Di Concetto, G., Sotte, L., Pippa, L. and Muccioli, M. (1992) *Trattato di Agopuntura e Medicina Cinese.* UTET, Torino.

Ditto, W.L. and Pecora, L.M. (1993) Padroneggiare il caos. *Le Scienze* 302: 58-64.

Dranoff, G., Jaffeee, E., Lazenby, A., Golumbek, P., Levitsky, H., Brose, K., Jackson, V., Hamada, H., Pardoll, D. and Mulligan, R.C. (1993) Vaccination with irradiated tumor cells engineered to secrete murine GM-CSF stimulates potent, specific and long lasting anti-tumor immunity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 3539-3543.

Drost-Hansen, W. (1982) The occurrence and extent of vicinal water. In: *Biophysics of Water* (F. Franks and S. Mathias eds.) Wiley & Sons Ltd., New York: 163-168.

Dutta, S.K., Das, B., Ghosh, B. and Blackmann, C.F. (1992) Dose-dependence of acetylcholinesterase activity in neuroblastoma cells exposed to modulated radiofrequency electromagnetic radiation. *Bioelectromagnetics* 13: 317-322.

Edelman, G.M. (1989) La topobiologia. *Le Scienze* 251: 34-43.

Edelman, G.M. (1993) Morphology and mind: Is it possible to construct a perception machine?. *Frontier Perspect*. 3 (2): 7-12.

Eikelenboom, P., Zhan, S.S., van Gool, W.A. and Allsop, D. (1994) Inflammatory mechanisms in Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol. Sci*. 15: 447-450.

Eisenberg, D.M., Kessler, R.C., Foster, C., Norlock, F.E., Calkins, D.R. and Delbanco, T.L. (1993) Unconventional medicine in the United States: prevalence, costs, and patterns of use. *New Engl. J. Med*. 328: 246-252.

Elbert, T., Ray, W.J., Kowalik, Z.J., Skinner, J.E., Graf, K.E. and Birbaumer, N. (1994) Chaos and physiology: deterministic chaos in excitable cell assemblies. *Physiol. Rev*. 74: 1-47.

Engel, A.K., Konig, P. and Schillen, T.B. (1992) Why does the cortex oscillate? *Curr. Biol.* 2: 332-334.

Farné, M. (1990) Lo stress, aspetti positivi e negativi. *Le Scienze* 263: 40-47.

Fathman, G.G. (1993) Stimulating the lymphocytes. >New approaches to tumor immunotherapy are being made based on recent advances in understanding the immune system.Results so far augur well for potential appl. *Curr. Biol.* 3: 558-559.

Federspil, G. and Scandellari, C. (1991) L'evoluzione storica della metodologia in medicina. *Feder. Medica* 44: 481-490.

Fesenko, E.E. and Gluvstein, A.Y. (1995) Changes in the state of water, induced by radiofrequency electromagnetic fields. *FEBS Lett*. 367: 53-55.

Fesenko, E.E., Geletyuk, V.I., Kazachenko, V.N. and Chemeris, N.K. (1995) Preliminary microwave irradiation

of water solutions changes their channel-modifying activity. *FEBS Lett.* 366: 49-52.

Firth, W.J. (1991) Chaos-predicting the unpredictable. *Br. Med. J.* 303: 1565-1568.

Fisher, P. and Ward, A. (1994) Complementary medicine in Europe. *Br. Med. J.* 309: 107-111.

Fishman, R.H.B. (1994) Antioxidants and phytotherapy. *Lancet* 344: 1356.

Fougeray, S., Moubry, K., Vallot, N. and Bastide, M. (1993) Effect of high dilutions of epidermal growth factor (EGF) on in vitro proliferation of keratinocyte and fibroblast cell lines. *Br. Hom. J.* 82: 124-125.

Fox, A.D. (1991) Milk intolerance and Vegatest diagnosis. *Biol. Ther*. 9: 127-130.

Fox, A.D. (1993) General practice management of gastrointestinal problems assisted by Vegatest techniques. *Br. Hom. J.* 82: 87-91.

Fragnay, P. (1979) *Vous ne Pouvez Plus Ignorer l'Iridologie*. Ed. Camugli, Lyon.

Franceschi, S., Favero, A., La Vecchia, C., Negri, E., Dal Maso, L., Salvini, S., Decarli, A. and Giacosa, A. (1995) Influence of food groups and food diversity on breast cancer risk in Italy. *Int. J. Cancer* 63: 785-789.

Franceschi, S., Favero, A., Decarli, A., La Vecchia, C., Russo, A., Conti, E., Ferraroni, M., Salvini, S., Amadori, D., Montella, M. and Giacosa, A. (1996) Intake of macronutrients and risk of breast cancer. *Lancet* 347: 1351-1356.

Fredrikson, M., Edman, G., Levander, S.E., Schalling, D., Svensson, J. and Tuomisto, M. (1990) Electrodermal responsivity in young hypotensive and hypertensive men. *Psychophysiology* 27: 649-655.

Fredrikson, M., Annas, P., Georgiades, A., Hursti, T. and Tersman, Z. (1993) Internal consistency and temporal stability of classically conditioned skin conductance responses. *Biol. Psychol*. 35: 153-163.

Freeman, W.J. (1991) The physiology of perception. *Sci. Am*. 264: 34-41.

Friedman, A. and Weiner, H.L. (1994) Induction of anergy or active suppression following oral tolerance is determined by antigen dosage. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 91: 6688-6692.

Frohlich, H. (ed.) (1988) *Biological Coherence and Response to External Stimuli.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

Fuller Royal, F. (1990) Understanding homeopathy, acupuncture and electrodiagnosis: Clinical applications of quantum mechanics. *Am. J. Acupuncture* 18: 37-53.

Fuller Royal, F. and Fuller Royal, D. (1991) Scientific support for electrodiagnosis. Relationship to homoeopathy and acupuncture. *Br. Hom. J.* 80: 166-178.

Furst, A. (1987) Hormetic effects in pharmacology: pharmacological inversions as prototypes for hormesis. *Health Phys*. 52: 527-530.

Gallin, J.I., Goldstein, I.M. and Snyderman, R. (1992) *Inflammation. Basic Principles and Clinical Correlates.* Raven Press, New York.

Garner, C. and Hock, N. (1991) Chaos theory and homoeopathy. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 236-242.

Gentile, N. (1924) *La Medicina Psicologica*. Fratelli Bocca, Torino.

Gerber, R. (1988) *Vibrational Medicine*. Bear & Company, Santa Fe, New Mexico.

Giani, U. (1995) Apprendimento e intelligenza artficiale. I. Reti dinamiche, apprendimento stocastico e darwiniano. *La Formazione del Medico* 9: 48-59.

Glanz, J. (1997a) Sharpening the senses with neural "noise". *Science* 277: 1759.

Glanz, J. (1997b) Mastering the nonlinear brain. *Science* 277: 1758-1760.

Glaser, R. and Kiecolt-Glaser, J. (1987) Stress-associated depression of cellular immunity: implications for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Brain Behav. Immun*. 1: 107-112.

Goetzl, E.J. and Sreedharan, S.P. (1992) Mediators of communication and adaptation in the neuroendocrine and

immune system. *FASEB J.* 6: 2646-2652.

Goldberger, A.L. and West, B.J. (1987) Applications of nonlinear dynamics to clinical cardiology. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 504: 195-213.

Goldberger, A.L., Rigney, D.R. and West, B.J. (1990) Chaos and fractals in human physiology. *Scientific American* 262: 42-49.

Goldberger, A.L. (1996) Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet* 347: 1312-1314.

Goldman, M. (1996) Cancer risk and low-level exposure. *Science* 271: 1821-1822.

Goleman, D., Gurin, J. and (eds.) (1993) *Mind-body Medicine*. Consumer Reports Book, New York.

Goodman, R. and Shirley-Henderson, A. (1990) Exposure of cells to extremely low-frequency electromagnetic fields: relationship to malignancy? *Cancer Cells* 2: 355-359.

Goodman, E.M., Greenbaum, B. and Marron, M.T. (1995) Effects of electromagnetic fields on molecules and cells. *Int. Rev. Cytol*. 158: 279-338.

Goodman Gilman, A., Rall, T., Nies, A.L. e Taylor, P. (1992) *Le Basi Farmacologiche della Terapia*. Zanichelli. Bologna.

Greenspan, H.C. and Aruoma, O.I. (1994) Oxidative stress and apoptosis in HIV infection: a role for plant-derived metabolites with synergistic antioxidant activity. *Immunol. Today* 15: 209-213.

Gregory, J.K., Clary, D.C., Liu, K., Brown, M.G. and Saykally, R.J. (1997) The water dipole moment in water clusters. *Science* 275: 814-817.

Griffin, J.H. (1995) The thrombin paradox. *Nature* 378: 337-338.

Gronau, E. (1996) *Hildegard*. Ed. Ancora, Milano.

Guidotti, G.G. (1990) *Patologia Generale*. C. ed. Ambrosiana, Milano.

Hagglof, B., Blom, L., Dahlquist, G., Lonnberg, G. and Sahlin, B. (1991) The Swedish childhood diabetes study: indications of severe psychological stress as a risk factor for Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus in childhood. *Diabetologica* 34: 579-583.

Hahnemann, C.F.S. (1796) Essay on a new principle for ascertaining the curative powers of drugs, and some examinations of the previous principles. *Hufeland's Journal* 2: 391-439.

Hahnemann, C.F.S. (1994) *Organon of Medicine*. Edited from the 5th and 6th edition (1842) by Joseph Reves. Homeopress Ltd, Haifa.

Hallet, M.B. and Lloyds, D.S.O. (1995) Neutrophil priming: the cellular signals that say “amber”, but not “green”. *Immunol. Today* 16: 264-268.

Hall, S.S. (1997) *A Commotion in the Blood. Life, Death, and the Immune System*. Holt, New York.

Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. and Cross, C.E. (1992) Free radicals, antioxidants, and human disease: Where are we now? *J. Lab. Clin. Med.* 119: 598-620.

Hameroff, S.R. (1988) Coherence in the cytoskeleton: Implications for biological information processing. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 242-265.

Hameroff, S.R. (1997) Quantum vitalism. *Advances (J. Mind-Body Health)* 13: 13-22.

Harold, F.M. (1986) *The Vital Force: A Study of Bioenergetics*. Freeman and Company, New York.

Hasted, J.B. (1988) Metastable states of biopolymers. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 102-113.

Hirsch, M.W. and Smale, S. (1974) *Differential Equations, Dynamical Systems and Linear Algebra.* Academic Press, New York.

Hirst, S.J., Hayes, N.A., Burridge, J., Pearce, F.L. and Foreman, J.C. (1993) Human basophil degranulation is not triggered by very dilute antiserum against human IgE. *Nature* 366: 525-527.

Hjemdahl, P., Larsson, P.T. and Wallen, N.H. (1991) Effects of stress and Beta-blockade on platelet function. *Circulation* 84 (VI): 44-61.

Ho, M.W. and Popp, F.A. (1993) Biological organization, coherence, and light emission from living organisms. In: *Thinking About Biology* (W.D. Stein and F.J. Varela eds.). Addison-Wesley Publ. Co., Reading: 183-213.

Ho, M.W., Popp, F.A. and Warnke, U. (1994) *Bioelectrodynamics and Biocommunication*. World Scientific, Singapore.

Ho, M.W. (1996) Bioenergetics and the coherence of the organism. In: *Homoopathie-Bioresonanztherapie* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Verlag Maudrich, Wien: 17-34.

Hoffman, R.E. and McGlashan, T.H. (1993) Neurodynamics and schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin* 19: 15-19.

Holffenbuttel, B.H.R. and Van Haeften, T.W. (1993) Non-insulin dependent diabetes mellitus: defects in insulin secretion. *Eur. J. Clin. Invest*. 23: 69-79.

Invernizzi, G. and Gala, C. (1989) Aspetti psicologici del problema cancro. In*: Progressi nella ricerca sul cancro.* Le Scienze, Milano: 163-166.

Ionescu-Tirgoviste, C. and Pruna, S. (1990) The acupoint potential, electroreception and bio-electrical homeostasis of the human body. *Am. J. Acupuncture* 18: 15-24.

Ionescu-Tirgoviste, C. and Pruna, S. (1990) Quantitative noninvasive electrophysiological evaluation of the activity of the cutaneous division of the sympathetic nervous system. *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 98: 111-119.

Jacobs, J., Jimenez, L.M., Gloyd, S.S., Gale, J.L. and Crothers, D. (1994) Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine: a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics* 93: 719-725.

Jacobson, J.I. (1992) Exploring the potential of magneto-recrystallization of genes and associated structures with respect to nerve regeneration and cancer. *Int. J. Neurosci*. 64: 153-165.

Jacobson, J.I. (1996) Therapeutic radiology: A potential unfolding through bioelectromagnetic sciences. *Altern. Ther*. 2 (5): 49-55.

Jausas, G. (1985) *L'Iridologia Rinnovata. Diagnosi e Terapia delle Malattie Attraverso l'Esame degli Occhi.* IPSA Ed., Palermo.

Jonas, W.B. and Jacobs, J. (1996) *Healing With Homeopathy. The Complete Guide*. Warner Books, New York.

Jores, A. (1965) *Trattato di Medicina Psicosomatica*. Giunti, Firenze.

Jurgens, H., Peitgen, H.O. and Saupe, D. (1990) Il linguaggio dei frattali. *Le Scienze* 266: 42-49.

Kaiser, F. (1988) Theory of non-linear excitations. In *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.

Kaplan, D.T. and Cohen, R.J. (1990) Searching for chaos in fibrillation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 591: 367-374.

Kaplan, D.T. and Cohen, R.J. (1990) Is fibrillation chaos? *Circ. Res.* 67 (4): 886-892.

Kaplan, D.T., Furman, M.I., Pincus, S.M., Ryan, S.M., Lipsitz, L.A. and Goldberger, A.L. (1991) Aging and the complexity of cardiovascular dynamics. *Biophys. J*. 59: 945-949.

Kasahara, T, Wu, Y., Sakurai, Y. and Oguchi, K. (1992) Suppressive effect of acupuncture on delayed type hypersensitivity to trinitrochlorobenzene and involvement of opiate receptors. *Int. J. Immunopharmacol*. 14: 661-665.

Kaufman, S.A. (1991) Anticaos ed evoluzione biologica. *Le Scienze* 278: 82-91.

Kauffman, S.A. (1993) *Origins of Order: Self-Organization and Selection in Evolution.* Oxford University

Press, Oxford.

Kauffman, S. (1995) *At Home in the Universe. The Search for Laws of Self-Organization and Complexity.* Oxford University Press, Oxford.

Kell, D.B. (1988) Coherent properties of energy-coupling membrane systems. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (E. Frohlich, ed.) Springer Verlag, Berlin-Heidelberg: 233-241.

Keller, S.E., Weiss, J.M., Schleifer, S.J., Miller, N.E. and Stein, M. (1983) Stress-induced suppression of immunity in adrenalectomized rats. *Science* 221: 1301-1304.

Kenyon, J.N. (1983) *Modern Techniques of Acupuncture. 3 Vols.* Thorson Publ. Ltd., Wellinborough.

Khansari, D.N., Murgo, A.J. and Faith, R.E. (1990) Effects of stress on the immune system. *Immunol. Today* 11: 170-175.

Khorana, H.G. (1993) Two light-transducing membrane proteins: Bacteriorodopsin and the mammalian rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 1166-1171.

Kirsch, P., Boucsein, W. and Baltissen, R. (1993) Electrodermal activity as an indicator of information processing in a nonaversive differential classical conditioning paradigm. *Integr. Physiol. Behav. Sci.* 28: 154-157.

Kleiger, R.E., Miller, J.P., Bigger, T., Moss, A.J. and multicenter Post-infarction research group (1987) Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 59: 256-262.

Kleijnen, J., Knipschild, P. and ter Riet, G. (1991) Clinical trials of homoeopathy. *Brit. Med. J.* 302: 316-323.

Klivington, K.A. (ed.) (1997) Information, energy, and mind-body medicine. *Advances (J. Mind-Body Health)* 13: 3-42.

Knipschild, P. (1989) Changing belief in iridology after an empirical study. *Br. Med. J.* 299: 491-492.

Kodama, M., Kodama, T., Murakami, M. and Kodama, M. (1994) Autoimmune disease and allergy are controlled by vitamin C treatment. *In Vivo* 8(2): 251-258.

Koh, Y.Y., Lim., H.S. and Min, K.U. (1994) Airways of allergic rhinitis are "primed" to repeated allergen inhalation challenge. *Clin. Exp. Allergy* 24: 347-353.

Konig, H.L. (1989) Bioinformation. Electrophysical aspects. In: *Electromagnetic bio-information* (Popp et al., eds.) Urban & Schwarzenberg, München: 42-73.

Kremer, F., Santo, L., Poglitsch, A., Koschnitzke, C., Behrens, H. and Genzel, L. (1988) The influence of low-intensity millimeter waves on biological systems. In: Biological Coherence and Response to External Stimuli (H. Frohlich, ed.). Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 86-101.

Kroner-Herwig, B., Fritsche, G. and Brauer, H. (1993) The physiological stress response and the role of cognitive coping in migraine patients and non-headache controls. J. Psychosom. Res. 37: 467-480.

Kroy, W. The use of optical radiation for stimulation therapy. In: Electromagnetic Bio-Information (F.A.Popp *et al.*, eds.) Urban & Schwarzenberg, München: 200-212 1989.

Kurz, H., Wilting, J. and Christ, B. (1994) Multivariate characterization of blood vessel morphogenesis in the avian chorio allantoic membrane: cell proliferation, lenght density and fractal dimension.In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F.Nonnemacher *et al.*, eds.). Birkhause Verlag, Basel: 132-140.

La Vecchia, C., Franceschi, S., Gallus, G., Decarli, A., Colombo, E., Mangioni, C. and Tognoni, G. (1982) Oestrogens and obesity as risk factors for endometrial cancer in Italy. *Int. J. Epidemiol*. 11: 120-125.

Lam, F.M.K., Tsuei, J.J. and Zhao, Z. (1990) Study on the bioenergetic measurement of acupuncture points for determination of correct dosages of allopathic and homeopathic medicines in the treatment of diabetes mellitus. *Amer. J. Acupun.* 18: 127-133.

Lancet (Editoriale) (1991) Welcome to ouabain-a new steroid hormone. *Lancet* 338: 543-544.

Landini, G. and Rippin, J.W. (1994) Fractal dimension as a characterisation parameter of premalignant and malignant epitelial lesions of the floor of the mooth. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher, G.A. Losa, E.R. Weibel editors). Birkauser Verlag, Basel: 315-322.

Lang, R.A., Burgess, A.W. (1990) Autocrine growth factors and tumorigenic transformation. *Immunol. Today* 11: 244-249.

Laplantine, F. (1988) *Antropologia della Malattia*. Sansoni, Firenze.

Lapp, C., Wurmser, L. and Ney, J. (1955) Mobilization de l'arsenic fixé chez le cobaye sous l'influence des doses infinitesimales d'arseniate. *Therapie* 10: 625-638.

Lazarus, R.S. (1963) *Psicologia della Personalità*. Martello Editore, Milano.

Lechi, C., Andrioli, G., Gaino, S., Tommasoli, R., Zuliani, V., Ortolani, R., Degan, M., Benoni, G., Bellavite, P and Lechi, A. (1996) The antiplatelet effects of a new nitroderivative of acetylsalicylic acid – An in vitro study of inhibition on the early phase of platelet activation and on TXA_2 production. *Thromb. Haemost*. 76: 791-798.

Lednyiczky, G. and Nieberl, J. (1997) Biological resonance and the state of the organism-Functional electrodynamic testing. In. *Potentiating Health and the Crisis of the Immune System* (Mizrahi *et al.*, ed.). Plenum Press, New York: 223-242.

Lednyiczky, G., Zhalko-Tytarenko, O. and Topping, S. (1997) A new diagnostic theory and its application. *Townsend Letter* 162: 74-78.

Lehmann, D., Karussis, D., Misrachi-Koll, R., Shezen, E., Ovadia, H. and Abramsky, O. (1994) Oral administration of the oxidant-scavenger N-acetyl-L-cysteine inhibits acute experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol*. 50: 35-42.

Lencioni, R. (1994) *Compendio di Elettroagopuntura Secondo Voll (2 Volumi).* Guna Editore, Milano.

Leonhardt, H. (1982) *Fondamenti dell'Elettroagopuntura sec. Voll.* Piccin, Padova.

Lewith, G.T. and Watkins, A.D. (1996) Unconventional therapies in asthma: an overview. *Allergy* 51: 761-769.

Linde, K., Jonas, W.B., Melchart, D., Worku, F., Wagner, H. and Eitel, F. (1994) Critical review and meta-analysis of serial agitated dilutions in experimental toxicology. *Hum. Exp. Toxicol.* 13: 481-492.

Linde, K., Clausius, N., Ramirez, G., Melchart, D., Eitel, F., Hedges, L.V. and Jonas, W. (1997) Are the clinical effects of homoeopathy all placebo effects? A meta-analysis of randomized, placebo controlled trials. *Lancet* 350: 834-843.

Lipsitz, L.A. and Goldberger, A.L. (1992) Loss of complexity and aging: potential applications of fractals and chaos theory to senescence. *J.A.M.A.* 267: 1806-1809.

Liu, D.S., Astumian, R.D. and Tsong, T.Y. (1990) Activation of Na+ and K+ pumping modes of (Na,k)-ATPase by an oscillating electric field. *J. Biol. Chem*. 265: 7260-7263.

Liu, K., Brown, M.G., Carter, c., Saykally, R.j., Gregory, J.K. and Clary, D.C. (1996) Characterization of a cage form of the water hexamer. *Nature* 381: 501-503.

Liu, D., Diorio, J., Tannenbaum, B., Caldji, C., Francis, D., Freedman, A., Sharma, S., Pearson, D., Plotsky, P.M. and Meaney, M.J. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277: 1659-1662.

Lorenz, E.N. (1963) Deterministic nonperiodic flow. *J. Atmos. Sci.* 20: 130-141.

Lorenz, E. (1979) Predictability: Does the flap of a butterfly's wings in Brazil set off a tornado in Texas? *Address at the Annual Meeting of the American Association for the Advancement of Science.* Washington, DC.

Luben, R.A., Cain, C.D., Chen, M-Y., Rosen, D.M. and Adey, W.R. (1982) Effects of electromagnetic stimuli on bone and bone cells in vitro: inhibition of responses to parathyroid hormone by low-energy, low-frequency fields. *Proc. Nal. Acad. Sci. USA* 79: 4180-4183.

Luckey, T.D. (1993) Low-dose irradiation. Advantage east! *Radiat. Protect. Management* 10: 59-63.

Luckey, T.D. (1997) Radiation hormesis. In: *Signals and Images* (M. Bastide, ed.). Kluwer, Dordrecht: 31-39.

Ludmer, P.L., Selwyn, A.P., Shook, T.L. and et al. (1986) Paradoxical vasocostriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New Engl. J. Med.* 315: 1046-1051.

Ludwig, W. (1993) The fundamentals of bio-resonance therapy (BRT). In: *Bioresonance and Multiresonance Therapy* (H. Brugemann, ed.). Haug International, Brussel.

Luu, C. (1976) *Étude des Diluitions Homéopathiques par Spectroscopie Raman-Laser*. Ed. Boiron, Paris, France.

Lux, W. (1833) *Isopathie der Contagionen*. Ed Kollmann, Liepzig.

MacDonald, T.T. (1994) Eating your way towards immunosuppression. *Curr. Biol*. 4: 178-181.

MacGlashan, D. and Guo, C.B. (1991) Oscillations in free cytosolic calcium during IgE-mediated stimulation distinguish human basophils from human mast cells. *J. Immunol*. 147: 2259-2269.

Mainzer, K. (1994) *Thinking in Complexity. The Complex Dynamics of Matter, Mind, and Mankind.* Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg.

Malling, H.J. (1996) Sublingual immunotherapy. *Clin. Exp. Allergy* 26: 1228-1231.

Maltsev, V.A. (1990) Oscillating and triggering properties of T-cell membrane potential. *Immunol. Lett.* 26: 277-282.

Mandelbrot, B.B. (1982) *The Fractal Geometry of Nature.* Freeman & Co., New York.

Marcelli, S. (1993) *Medicine Parallele*. Libreria Cortina, Torino.

Mariotto, S., Menegazzi, M., Carcereri, A., Cuzzolin, L., Adami, A., Suzuki, H. and Benoni, G. (1995) Protective effect of NO on gastric lesions and inhibition of expression of gastric inducible NOS by flurbiprofen and its nitroderivative, nitroflurbiprofen. *Br. J. Pharmac*. 116: 1713-1714.

Martius, F. (1923) Das Arndt-Schulz Grundgesetz. *Muench. Med. Wschr*. 70: 1005-1006.

Masi Elizalde, A. (1984) *Appunti di Materia Medica Omeopatica*. Ed. Associazione Medica Hahnemanniana per lo Studio dell'Omeopatia (AMHSO).

Mason, R.S. (1993) Vitamin E and cardiovascular disease. *Complem. Med. Ther.* 1: 19-23.

Matricardi, P.M. (1997) Infections preventing atopy: facts and new questions. *Allergy* 52: 879-882.

Matsuura, S. and Miyazima, S. (1994) Colony morphology of the fungus Aspergillus oryzae. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher *et al.,* eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 274-290.

Matthews, D.R. (1991) Physiological implications of pulsatile nd adaptation in th*e neuroendocrad. Sci.* 618: 28-37.

McFarland, H.F. (1996) Complexities in the treatment of autoimmune disease. *Science* 274: 2037-2038.

Mei, W.P. (1994) On the biological nature of biophotons. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho *et al.,* eds.). World Scientific, Singapore: 269-291.

Meletani, S. (1990) *Mora Terapia. Teoria e Pratica.* Guna Editore, Milano.

Metz, S.A., Halter, J.B. and Robertson, R.P. (1979) Paradoxical inhibition of insulin secretion by glucose in human diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrin. Metab*. 48: 827-835.

Meyer, T. (1991) Cell signaling by second messenger waves. *Cell* 64: 675-678.

Miller, A., Hafler, D.A. and Weiner, H.L. (1991) Immunotherapy in autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 3: 936-940.

Miller, S.D., Tan, L.J., Pope, L., McRae, B.L. and Karpus, W.J. (1992) Antigen-specific tolerance as a therapy for experimental autoimmune encephalomyelitis. *Int. Rev. Immunol.* 9: 203-222.

Mitscherlich, A. (1976) *Malattia come Conflitto*. Feltrinelli, Milano.

Moatti, R. (1987) *Curarsi con gli Oligoelementi.* Edizioni Red, Como.

Monro, J. (1987) Electrical sensitivities in allergic patients. *Clin. Ecol*. 4: 93-102.

Moss, F. (1994) Chaos under control. *Nature* 370: 596-597.

Multedo, J.P. e Marcelli, S. (1990) *Manuale di Mesoterapia*. Ed. Minerva Medica, Torino.

Musso, P. (1997) *Filosofia del Caos*. Franco Angeli, Milano.

Neeck, G., Federlin, K., Graef, V., Rusch, D. and Schmidt, K.L. (1990) Adrenal secretion of cortisol in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol*. 17: 24-29.

Nicolis, G. and Prigogine, Y. (1991) *La Complessità. Esplorazioni nei Nuovi Campi della Scienza.* Einaudi, Torino.

Nicolis, G. (1995) *Introduction to Nonlinear Science*. Cambridge University Press, Cambridge.

Nogier, P. (1969) *Traité d'Auriculothérapie*. Maisonneuve, Moulin lés Metz.

Nonnemacher, T.F., Losa, G.A. and Weibel, E.R. (eds.) (1994) *Fractals in Biology and Medicine*. Birkhauser Verlag, Basel.

Nonnemacher, T.F. (1994) Spatial and temporal fractal patterns in cell and molecular biology. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher *et al.*, eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 22-37.

Norbiato, G., Bevilacqua, M., Vago, T., Baldi, G., Chebat, E., Bertora, P.,Moroni, M., Galli, M. and Oldenburg, N. (1992) Cortisol resistance in acquired immunodeficiency syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 74: 608-613.

Oberbaum, M. and Cambar, J. (1994) Hormesis: dose-dependent reverse effects of low and very low doses. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 5-18.

Omann, G.M., Porasik, M.M. and Sklar, L.A. (1989) Oscillating actin polymerization/depolymerization responses in human polymorphonuclear leukocytes. *J. Biol. Chem.* 264: 16355-16358.

Orsucci, F. (1996) Caos e complessità in psicopatologia. *Giorn. Ital. Psicopatol*. 3: 267-271.

Ovelgonne, J.H., Bol, A.W.J.M., Hop, W.C.J. and van Wijk, R. (1992) Mechanical agitation of very dilute antiserum against IgE has no effect on basophil staining properties. *Experientia* 48: 504-508.

Paccagnella, F., Ori, C., Ceccherelli, F., Volpe, A. and Pozza, V. (1985) The treatment of chronic benign pain by means of low frequency pulsating electromagnetic fields. *Bioelectrochem. Bioenerg. (Lausanne)* 14: 241-244.

Palmerini, C.A., Codini, M., Floridi, A., Mattoli, P., Buffetti, S. and Di Leginio, E. (1993) The use of Phosphorus 30 CH in the experimental treatment of hepatic fibrosis in rats. In: *Omeomed92* (C. Bornoroni, ed.). Editrice Compositori, Bologna: 219-226.

Pandey, D.K., Shekelle, R., Selwyn, B.J., Tangney, C. and Stamler, J. (1995) Dietary vitamin C and beta-carotene and risk of death in middle-aged men: the Western Electric study. *Am. J. Epidemiol*. 142: 1269-1278.

Pandiella, A., Beguinot, L., Vicentini, L.M. and Meldolesi, J. (1989) Transmembrane signalling at the epidermal growth factor receptor. *Trends Pharmacol Sci*. 10: 411-414.

Peng, C.K., Buldyrev, S.V., Hausdorff, J.M., Havlin, S., Mietus, J.E., Simons, M., Stanley, H.E. and Goldberger, A.L. (1994) Fractal landscapes in physiology & medicine: Long-range correlations in DNA sequences and hearth rate intervals. In: *Fractals in Biology and Medicine* (T.F. Nonnemacher *et al.,* eds.). Birkhauser Verlag, Basel: 55-65.

Perelson, A.S. (1989) Immune network theory. *Imunol. Rev*. 110: 5-36.

Perera, F.P. (1997) Environment and cancer: who are susceptible? *Science* 278: 1068-1073.

Perianin, A., Snyderman, R. and Malfroy, B. (1989) Substance P primes human neutrophil activation: a mechanism for neurological regulation of inflammation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 161: 520-524.

Pernoud, R. (1996) *Storia e Visioni di Sant'Ilegarda*. Ed. Piemme, Casale Monferrato.

Pestell, R.G., Kirsner, R.L. and Best, J.D. (1991) Validation and evaluation of test for sympathetic cholinergic function in diabetes mellitus. *Diabetes* 40: 867-872.

Peterson, K. (1996) "Natural" cancer prevention trial halted. *Science* 271: 441.

Pething, R. (1994) Dielectric and AC electrodynamic properties of cells. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho *et al.*, eds.). World Scientific, Singapore: 229-249.

Petrov, V., Gàspàr, V., Masere, J. and Showalter, K. (1993) Controlling chaos in the Belusov-Zhabotinsky reaction. *Nature* 361: 240-243.

Pistor, M. (1979) *Mésothérapie. Un Défi Thérapeutique*. Maloine Éditeur, Paris.

Pohl, H.A. (1978) *Dielectrophoresis: The Behavior of Matter in Non-uniform Electric Fields.* Cambridge University Press.

Poitevin, B. (1993) Les grandes directions de la recherche en homéopathie. *Encycl. Med. Nat., Editions Techniques* (Paris).

Pollock, J.K. and Pohl, D.G. (1988) Emission of radiation by active cells. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 139-147.

Polonsky, K.S., Given, B.D., Hirsch, L.J., Tillil, H., Shapiro, E.T., Beebe, C., Frank, B.H., Galloway, J.A. and Cauter, E.V. (1988) Abnormal patterns of insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl. J. Med.* 318: 1231-1239.

Pomeranz, B. and Stux, G. (1988) *Scientific Basis of Acupuncture*. Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.

Pool, R. (1990) Is there an EMF-cancer connection? *Science* 249: 1096-1098.

Popp, F.A. (1990) Some elements of homoeopathy. *Br. Hom. J.* 79: 161-166.

Popp, F.A., Li, K.H. and Gu, Q. (eds.) (1992) *Recent Advances in Biophoton Research and its Applications.* World Scientific, Singapore.

Popp, F.A., Warnke, U., Konig, H.L. and Peschla, W. (eds.) (1989) *Electromagnetic Bio-Information.* Urban and Schwarzenberg, München.

Popp, F.A. (1985) *Nuovi Orizzonti in Medicina. La Teoria dei Biofotoni.* I.P.S.A. Editore, Palermo.

Popper, K.R. (1980) *The Logic of Scientific Discovery.* Hutchinson, London.

Pui-Fung, K., Kit Wun Chow, O. and Yeung So, S. (1986) Attenuation of exercise-induced asthma by acupuncture. *Lancet* 2: 1419-1421.

Qiao, Z.G., Vaeroy, H. and Morkrid, L. (1991) Electrodermal and microcirculatory activity in patients with fibromialgia during baseline, acoustic stimulation and cold pressor tests. *J. Rheumatol.* 18: 1383-1389.

Rapola, J.M., Virtamo, J., Ripatti, S., Huttunen, J.K., Albanes, D., Taylor, P.R. and Heininen, O.P. (1997) Randomised trial of α-tocopherol and β-carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction. *Lancet* 349: 1715-1720.

Reckeweg, H.H. (1981) *Homotoxikologie. Ganzheitsschau Einer Ssynthese der Medizin.* Aurelia Verlag, Baden-Baden (trad. Italiana: *Omotossicologia,* Guna Editore, Milano 1988).

Reilly, D., Taylor, M.A., Beattie, N.G.M., Campbell, J.H., McSharry, Ch., Aitchison, T.C., Carter, R. and Stevenson, R.D. (1994) Is evidence for homoeopathy reproducible? *Lancet* 344: 1601-1606.

Ricevuti, G., Mazzone, A., Monaia, C., Fratino, P., Degiulio, R., Leonardi, G., Dell'Acqua, R., Jucci, A. and Sacchi, S. (1989) In vivo and in vitro HeNe laser effects on phagocyte functions. *Inflammation* 13: 507-527.

Rietschel, E.T. and Brade, H. (1992) Le endotossine batteriche. *Le Scienze* 290: 34-42.

Rimm, E.B., Stampfer, M.J., Ascherio, A., Giovannucci, E., Colditz, G.A. and Willet, W.C. (1993) Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in men. *New Engl. J. Med.* 328: 1444-1449.

Romagnani, S. (1992) Le citochine: basi biologiche e applicazioni cliniche. *Giorn. It. Chim. Clin.* 17: 397-413.

Ross, R. (1986) The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *New Engl. J. Med*. 314: 488-500.

Roy, S., Noda, Y., eckert, V., Traber, M.G., Mori, A., Liburdy, R. and Packer, L. (1995) The phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA)-induced oxidative burst in rat peritoneal neutrophils is increased by a 0.1 mT (60 Hz) magnetic field. *FEBS Lett*. 376: 164-166.

Rozengurt, E. (1991) Neuropeptides as cellular growth factors: role of multiple signalling pathways. *Eur. J. Clin. Invest.* 21: 123-134.

Rubik, B. (1990) Homeopathy and coherent excitation in living systems. *Berlin J. Res. Hom*. 1: 24-27.

Ruelle, D. (1991) *Hasard et Chaos*. Éditions Odile Jacob, Paris. (Ed. Italiana: *Caso e Caos*, Bollati Boringhieri, Torino, 1992).

Sainte-Laudy, J., Sambucy, J.L. and Belon, P. (1991) Biological activity of ultra low doses: I. Effect of ultra low doses of histamine on human basophil degranulation triggered by D. pteronissinus extract. In: *Ultra Low Doses* (C. Doutremepuich, ed.) Taylor and Francis, London: 127-138.

Sainte Laudy, J. and Belon, P. (1993) Inhibition of human basophil activation by high dilutions of histamine. *Agent Actions* 38: C245-247.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. (1996) Analysis of immunosuppressive activity of serial dilutions of histamine on human basophil activation by flow cytometry. *Inflamm. Res*. 45 (S1): 33-34.

Sainte-Laudy, J. and Belon, P. (1997) Application of flow cytometry to the analysis of the immunosuppressive effect of histamine dilutions on human basophil activation: effect of cimetidine. *Inflamm. Res.* 46: S27-S28.

Sander, L.M. (1986) Fractal growth processes. *Nature* 322: 789-793.

Sapolsky, R.M. (1997) The importance of a well-groomed child. *Science* 277: 1620-1621.

Sato, S., Niki, E. and Shimasaki, K. (1990) Free radical mediated chain oxidation of low density lipoprotein and synergistic inhibition by vitamin E and vitamin C. *Arch. Biochem. Biophys*. 279: 402-405.

Scadding, G.K. and Brostoff, J. (1986) Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin. Allergy* 16: 483-491.

Scerbo, A.S., Freedman, L.W., Raine, A., Dawson, M.E. and Venables, P.H. (1992) A major effect of recording site on measurement of electrodermal activity. *Psychophysiology* 29: 241-246.

Schiff, S.J., Jerger, K., Duong, D.H., Chang, T., Spano, M.L. and Ditto, W.L. (1994) Controlling chaos in the brain. *Nature* 370: 615-620.

Schiff, M. (1995) *The Memory of Water. Homeopathy and the Battle of Ideas in the New Science.* Thorsons, London.

Schimmel, H. and Penzer, V. (1996) *Functional Medicine, Vol. 1. The Origin and Treatment of Chronic Diseases.* Haug Verlag, Heidelberg.

Schlott, N. and Eisenbarth, G.S. (1995) Isohormonal therapy of endocrine autoimmnity. *Immunol. Today* 16: 289-294.

Schulte, J. (1994) Conservation of structure in aqueous ultra high dilutions. In: *Ultra High Dilutions* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 105-115.

Schulte, J. and Endler, P.C. (1994) Preliminary elements of a theory on ultra high dilutions. In: *Ultra High Dilutions* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 245-251.

Schulz, H. (1877) Uber die Theorie der Arzneimittelwirkung. *Virchows Archiv*. 108: 423-434.

Schulz, H. (1888) Uber Hefegifte. *Arch. Fuer Physiol*. 42: 517-541.

Segel, L.A., Jager, E., Elias, D. and et al., (1995) A quantitative model of autoimmune disease and T-cell vaccination: does more mean less? *Immunol. Today* 16: 80-84.

Selye, . (1936) Thymus and adrenals in the response of the organism to injuries and intoxications. *Br. J. Exp. Path.* 17: 234-248.

Sergeeva, M.G., Gonchar, M.V., Grishina, Z.V., Mevkh, A.T. and Varfolomeyev, S.D. (1995) Low concentrations of nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect cell functions. *Life Sci*. 56: 313-319.

Serra, M.C., Bazzoni, F., Della Bianca, V., Grzeskowiak, M. and Rossi, F. (1988) Activation of human neutrophils by substance P: Effect on oxidative metabolism , exocytosis, cytosolic Ca2+ concentration and inositol phosphates formation. *J. Immunology* 141: 2118-2124.

Shaya, S.Y. and Smith, C.W. (1977) The effects of magnetic and radiofrequency fields on the activity of lysozyme. *Collective Phenomena* 2: 215-218.

Shen, X., Mei, W. and Xu, X. (1994) Activation of neutrophils by a chemically separated but optically coupled neutrophil population undergoing respiratory burst. *Experientia* 50: 963-968.

Shepperd, J. (1994) Chaos theory: Implications for homeopathy. *J. Am. Inst. Homeopathy* 87: 22-29.

Shi, J.S. (1994) Traditional Chinese medicine in the treatment of autoimmune and immune disorders. *Chin. Med. J.* 107: 295-299.

Shinbrot, T., Grebogi, C., Ott, E. and Yorke, J.A. (1993) Using small perturbations to control chaos. *Nature* 363: 411-417.

Skerret, P.J. (1990) Substance P causes pain, but also heals. *Science* 249: 625.

Slawinski, J., Ezzahir, A., Goldlewski, T., Kwiecinska, T., Rajfur, Z., Sitko, D. and Wierzuchowska, D. (1992) Stress-induced photon emission from perturbed organisms. *Experientia* 48: 1041-1058.

Smith, C.W., Choy, R. and Monro, J.A. (1985) Water-friend or foe? *Lab. Pract*. 34: 29-34.

Smith, C.W. (1988) Electromagnetic effects in humans. In: *Biological Coherence and Response to External Stimuli* (H. Frohlich, ed.) Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg: 205-232.

Smith, C.W. (1989) Coherent electromagnetic fields and bio-communication. In: *Electromagnetic Bio-Information* (F.A. Popp *et al.*, eds.) Urban and Swarzenberg, München: 1-17.

Smith, C.W. (1994a) Biological effects of weak electromagnetic fields. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho *et al.*, eds.). World Scientific, Singapore: 81-107.

Smith, C.W. (1994b) Electromagnetic and magnetic vector potential bio-information and water. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte, eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 187-201.

Smith, J.A. (1994c) Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J. Leukocyte Biol.* 56: 672-686.

Solomon, G.F., Levine, S. and Kraft, J.K. (1968) Early experience and autoimmunity. *Nature* 220: 821-822.

Solomon, G.F. (1997) Stress, hormones, immunity, the complexity of interwined systems, and the simplicity of humanism. *J. Intensive Care Med*. 12: 219-222.

Sommaruga, P. (1992) Modelli frattali di oggetti naturali. *Le Scienze* 282: 36-44.

Sommerer, J.C. and Ott, E. (1993) Particles floating on a moving fluid: a dynamically comprehensible physical fractal. *Science* 259: 335-339.

Sotte, L. and Muccioli, M. (1992) *Diagnosi e Terapia in Agopuntura e Medicina Cinese*. Tecniche Nuove, Milano.

Sotte, L., Pippa, C., De Giacomo, E. and Schiantarelli, C. (1997) *Trattato di Massaggio, Fisiochinesiterapia e Ginnastiche Mediche Cinesi.* UTET, Torino.

Sotte, L. (1993) *Medicina Cinese: Come. Perché, Dove*. Suppl. a Riv. Ital. Medicina Cinese.

Sotte, L. (1994a) *Ricette Naturali Cinesi*. Suppl. a Riv. Ital. Medicina Tradizionale Cinese.

Sotte, L. (1994b) *Massaggio Pediatrico Cinese*. Edizioni Red, Como.

Sotte, L. (1994c) *Il Massaggio Cinese, Fondamenti, Manipolazioni, Terapie*. Ed. Mediterranee, Roma.

Staebler, F.E., Wheeler, J., Young, J. and Blackwell, R. (1994) Why research into Traditional Chinese acupuncture has proved difficult. Strategies of the Council for Acupuncture, U.K., to overcome the problem. *Complem. Ther. Med*. 2: 86-92.

Stebbing, A.R.D. (1982) Hormesis: the stimulation of growth by low levels of inhibitors. *The Science of Total Environment* 22: 213-234.

Stein, W. and Varela, F.J. (editors) (1993) *Thinking About Biology*. Addison Wesley, Reading, MA.

Steinberg,D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo,J.K. and Witzum, J.L. (1989) Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenity. *New Engl. J. Med.* 320: 915-924.

Strauss, B.S. and Stetson, C.A. (1960) Studies on the effect of certain macromolecular substances on the respiratory activity of the leukocytes of peripheral blood. *J. Exp. Med.* 112: 653-669.

Strogatz, S.H. and Stewart, I. (1994) Oscillatori accoppiati e sincronizzazione biologica. *Le Scienze* 306: 62-68.

Talmud, P.J. and Humphries, S. (1992) Molecular genetic analysis of coronary artery disease: an example of a multifactorial disease. In: *Oxford Textbook of Pathology. Vol. 1* (J.O.D. McGee *et al.*, eds.) Oxford University Press, Oxford: 126-138.

Tamura, Y., Peng, P., Liu, K., Daou, M. and Srivastava, P.K. (1997) Immunotherapy of tumors with autologous tumor-derived heat shock protein preparations. *Science* 278: 117-120.

Thompson, A. (ed.) (1991) *The Cytokine Handbook*. Academic Press, New York.

Tilg, H., Dinarello, Ch. A. and Mier, J.W. (1997) IL-6 and APSs: anti-inflammatory and immunosoppressive mediators. *Immunol. Today* 18: 428-432.

Tirillini, B. (1995) *Compendio Bioterapico di Integrazione Alimentare, di Oligoterapia e Fitoterapia.* Akros, Verona.

Torres, J.L. and Ruiz, G. (1996) Stochastic resonance and the homoeopathic effect. *Br. Hom. J.* 85: 134-140.

Townsend, J.F. and Luckey, T.D. (1960) Hormoligosis in pharmacology >hormesis, hormoligosis, and the Arndt-Schulz law all refer to the same phenomenon, which is widespread in pharmacology (dato da P. Fisher). *J. Am. Med. Ass.* 173: 44-48.

Trentham, D.E., Dynesius-Trentham R.A., Orav, E.J., Combitechi, D., Lorenzo, C., Sewell, K.L., Hafler, D.A. and Weiner, H.L. (1993) Effects of oral administration of type II collagen on rheumatoid arthritis. *Science* 261: 1727-1730.

Trush, M.A., Seed, J.L. and Kensler, T.W. (1985) Oxidant-dependent metabolic activation of polycyclic aromatic hydrocarbons by phorbol ester- stimulated human polymorphonuclear leukocytes: possible link between inflammation and cancer . *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82: 5194-5198.

Tsong, T.Y. and Gross, C.J. (1994) The language of cells-Molecular processing of electric signals by cell membrane. In: *Bioelectrodynamics and Biocommunication* (M.W. Ho *et al.*, eds.). World Scientific, Singapore: 131-158.

Tsong, T.Y. (1989) Deciphering the language of cells. *Trends Biochem. Sci.* 14: 89-92.

Tsuei, J.J., Lechman, C.W., Lamb, F.M.K. and Zudh, A. (1984) A food allergy study using the EAV acupuncture technique. *Am. J. Acupunct.* 12: 105-116.

Tsuei, J.J., Lam, F.M.K., Mi, Ming-Pi and Zhao, Z. (1989) Study on bioenergy in diabetes mellitus patients. *Amer. J. Acupun.* 17: 31-38.

Tuckerman, M.E., Marx, D., Klein, M.L. and Parrinello, M. (1997) On the quantum nature of the shared proton in hydrogen bonds. *Science* 275: 817-820.

Turkstra, L.S. (1995) Electrodermal response and outcome from severe brain injury. *Brain Inj.* 9: 61-80.

Ugazio, G., Koch, R.R. and Rechnagel, R.O. (1972) Mechanism of protection against carbon tetrachloride by prior carbon tetrachloride administration. *Exp. Mol. Path.* 16: 281-285.

Ullman, D. (1991) *Discovering Homeopathy: Medicine for the 21th Century*. North Atlantic Books, Berkeley.

Ullman, D. (1996) *The Consumer's Guide to Homeopathy*. Putnam, New York.

Van der Meersch, M. (1997) *Corpi e Anime*. Biblioteca Universale Rizzoli, Milano.

Van der Ven, A.J.A.M. and Boers, G.H.J. (1997) Oxidative stress in immunodeficiency. *Eur. J. Clin. Invest.* 27: 731-732.

Van Ewijk, P.H. and Hoekstra, J.A. (1993) Calculation of the EC50 and its confidence interval when subtoxic stimulus is present. *Ecotoxicol. Environ*. Safety 25: 25-32.

van Rossum, J.M. and de Bie, J.E.G.M. (1991) Chaos and illusion. *Trends Pharmacol. Sci.* 12: 379-383.

van Wijk, R. and van Aken, J.M. (1992) Photon emission in tumor biology. *Experientia* 48: 1092-1101.

van Wijk, R. and Wiegant, F.A.C. (1994) Physiological effects of homoeopathic medicines in closed phials; a critical evaluation. In: *Ultra High Dilution* (P.C. Endler and J. Schulte eds.). Kluwer Acad. Publ., Dordrecht: 81-95.

van Wijk, R. and Wiegant, F.A.C. (1995) Stimulation of self-recovery by similia principle. Mode of testing in fundamental research. *Br. Hom. J.* 84: 131-139.

van Wijk, R., Wiegant, F.A.C., Souren, J.E.M., Ovelgonne, J.H., van Aken, J.M. and Bol, A.W.J.M. (1997) A molecular basis for understanding the benefits from subharmful doses of toxicants. *Biomed. Ther.* 15: 4-13.

Vandvik, I.H., Hoyeraal, H.M. and Fagertun, H. (1989) Chronic family difficulties and stressful life events in recent onset of juveni le arthritis. *J. Rheumatol*. 16: 1088-1092.

Varela, F.J. and Coutinho, A. (1991) Second generation immune networks. *Immunol. Today* 12: 159-166.

Varela, F.J., Coutinho, A. and Stewart, J. (1993) What is the immune network for? In: *Thinking About Biology* (W. D. Stein *et al.*, eds.). Addison-Wesley Publ. Co., Reading, MA: 215-230.

Venables, P.H. (1991) Autonomic activity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 620: 191-207.

Vithoulkas, G. (1980) *The Science of Homeopathy*. Grove Press Inc., New York.

Vogel, G. (1997) New clues to asthma therapies. *Science* 276: 1643-1646.

von Bartalanffy, L. (1950) The theory of open systems in physics and biology. *Science* 111: 23-29.

Vulpiani, A. (1994) *Determinismo e Caos*. La Nuova Italia Scientifica, Roma.

Walker, L.G., Johnson, V.C. and Eremin, O. (1993) Modulation of the immune response to stress by hypnosis and relaxation training in healthy volunteers: a critical review. *Contemp. Hypn.* 10: 19-27.

Wallace, J.L. and Cirino, G. (1994) The development of gastrointestinal-sparing nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Trends Pharmacol. Sci*. 15: 405-406.

Walleczek, J. and Liburdy, R.P. (1990) Nonthermal 60-Hz sinusoidal magnetic-field exposure enhances $^{45}Ca^{2+}$ uptake in rat thymocytes: dependence on mitogen activation. *FEBS Lett*. 271: 157-160.

Walleczek, J. (1992) Electromagnetic effects on cells of the immune system: the role of calcium signaling. *FASEB J.* 6: 3177-3185.

Ware, J.A. and Heistad, D.D. (1993) Platelet-endothelium interactions. *New Engl. J. Med*. 328: 628-635.

Watkins, A.D. (1994) The role of alternative therapies in the treatment of allergic disease. *Clin. Exp. Allergy* 24: 813-825.

Weaver, J.C. and Astumian, R.D. (1990) The response of living cells to very weak electric fields: the thermal noise limit. *Science* 247: 459-462.

Wei, S., Shi, Z. and Castleman, A.W. (1991) Mixed cluster ions as a structure probe: experimental evidence for clathrate structure. *J. Chem. Phys.* 94: 3268-3273.

Weiner, H. (1992) *Perturbing the Organism*. University of Chicago Press, Chicago.

Weiner, H.L., Friedman, H., Miller, A., Khoury, S.J., Al-Sabbagh, A., Santos, L., Sayegh, M., Nussemblatt, R.B., Trentham, D.E. and Hafler, D.A. (1994) Oral tolerance: Immunologic mechanisms and treatment of animal and human organ-specific autoimmune diseases by oral administration of autoantigens. *Annu. Rev. Immunol*. 12: 809-837.

Weiner, H.L. (1997) Oral tolerance: immune mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunol. Today* 7: 336-343.

Weingartner, O. (1990) NMR-Features that relate to homoeopathic sulphur-potencies. *Berlin J. Res. Hom.* 1: 61-68.

Weingartner, O. (1992) *Homoopatische Potenzen.* Springer Verlag, Berlin-Heidelberg.

Weitzman, S.A., Weitburg, A.B., Clark, E.P. and Stossel, T.P. (1985) Phagocytes as carcinogens: malignant transformation produced by human neutrophils. *Science* 227: 1231-1233.

Wharton, R. and Lewith, G. (1986) Complementary medicine and the general practictioner. *Brit. Med. J.* 292: 1498-1500.

Whitacre, C.C., Gienapp, I.E., Orosz, C.G. and Bitar, D.M. (1991) Oral tolerance in experimental autoimmune encephalomyelitis. III. Evidence for clonal anergy. *J. Immunol.* 147: 2155-2163.

Whitmont, E. (1987) *Omeopatia e Psicanalisi*. Ed. Red, Como.

Wiegant, F.A.C. and van Wijk, R. (1996) Self-recovery and the similia principle: an experimental model. *Complem. Ther. Med*. 4: 90-97.

Wiegant, F.A.C. (1997) Enhancement of the stress response by minute amounts of cadmium in sensitized Reuber H35 hepatoma cells. *Toxicology* 116: 27-37.

Wiegant, F.A.C. (1994) Memory of water revisited (letter). *Nature* 370: 322.

Wiesenfeld K. and Moss, F. (1995) Stochastic resonance and the benefits of noise: from ice ages to crayfish and SQUIDs. *Nature* 373: 33-36.

Wilckens, T. and De Rijk, R. (1997) Glucocorticoids and immune function: unknown dimensions and new frontiers. *Immunology Today* 18: 418-424.

Williams, L.T. (1991) Growth factors. In: *Harrison's Principles of Internal Medicin*e, 12th edition (J.D. Wilson *et al.*, eds). McGraw-Hill, New York: 60-64.

Winsa, B., Adami, H.O., Bergstrom, R., Gamstedt, A., Dahlberg, P.A., Adamson, U., Jansson, R. and Karlsson, A. (1991) Stressful life events and Graves'disease. *Lancet* 338: 1475-1479.

Wolff, S. (1989) Are radiation-induced effects hormetic? *Science* 245: 575 and 621.

Wootton, J.C. (1997) Directory of databases for research in alternative and complementary medicine. *J. Alternat. Complement. Med*. 3: 179-190.

Wymann, M.P., Kernen, P., Deranleau, D.A. and Baggiolini, M. (1989) Respiratory burst oscillations in human neutrophils and their correlation with fluctuations in apparent cell shape. *J. Biol. Chem*. 264: 15829-15834.

Yang, X.D., Tisch, R. and McDevitt, H.O. (1995) Selective targets for immunotherapy in autoimmune disease. *Chem. Immunol. (Basel)* 60: 20-31.

Yankner, B.A., Duffy, L.K. and Kirschner, D.A. (1990) Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid b protein: reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 250: 279-282.

Yost, M.G. and Liburdy, R.P. (1992) Time-varying and static magnetic fields act in combination to alter calcium signal transduction in the lymphocyte. *FEBS Lett* 296: 117-122.

Yubicier-Simo, B.J., Boudard, F., Mekaouche, M., Bastide, M. and Bayle, J.D. (1993) Effects of embrionic

bursectomy and in ovo administration of highly diluted bursin on adenocorticotropic and immune responses of chickens. *Int. J. Immunother*. 9: 169-180.

Youbicier-Simo, B.J., Boudard, F., Mekaouche, M., Bayle, J.D. and Bastide, M. (1996) Specific abolition reversal of pituitary-adrenal activity and control of the humoral immunity in bursectomized chickens through highly dilute bursin. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*. 9: 43-51.

Zatti, M. (1992) Evolution, beauty and pain. *Biology Forum* 85: 225-231.

Zatti, M. (1993) Anthropic biology. In: *The Anthropic Principle* (F. Bertoli and U. Curi, eds.). Cambridge Univ. Press, Cambridge: 129-142.

Zatti, M. (1994) *Il Dolore (nel) Creato.* Ed. Dehoniane, Bologna.

Zhao, P. (1993) Rheumatic arthritis treated with acupuncture: clinical observation of 368 cases. *Int. J. Clin. Acupunct*. 4: 419-421.

Zukauskas, G. and Dapsys, K. (1991) Bioelectrical homeostasis as a component of acupuncture mechanics. *Acupunct. Electrother. Res*. 16: 117-126.

“Non bisogna mai diventare prigionieri
delle proprie idee o delle teorie scientifiche
né farsi troppe illusioni
sul valore di esse.
Bisogna invece avere gli occhi bene aperti
su ogni cosa nuova
e rimanere scettici e indipendenti
per potere esaminare liberamente
tutto quello che cade sotto i nostri occhi
e non lasciarsi sfuggire nulla
senza ricercarne la ragione”

Claude Bernard
(In: *Introduzione allo Studio della Medicina Sperimentale*)

Paolo Bellavite

BIODINAMICA

Basi fisiopatologiche e tracce di metodo

per una Medicina Integrata

La *biodinamica* è lo studio delle dinamiche dell'essere vivente, cioè dell'organismo visto come sistema integrato ed aperto, in continua evoluzione. Si tratta quindi di un certo modo di considerare i fenomeni fisiologici e patologici, che vengono inquadrati soprattutto come espressioni della complessa rete di interazioni tra l'individuo e l'ambiente e tra i diversi sistemi che compongono l'organismo stesso. Questa concezione abbraccia un vastissimo corpo di conoscenze che vanno dai sistemi di comunicazione biologica alle regolazioni dei fenomeni omeostatici, dai modelli matematici del caos e delle reti alle nuove frontiere dell'immunologia, della fisica e dell'elettromagnetismo.

La maggior parte del testo è dedicata alle basi teoriche e sperimentali di una "*medicina della complessità*", ma nell'ultima parte l'Autore si pone anche il problema di delineare le possibili ricadute della scienza biodinamica nella pratica medica sul piano metodologico. Viene quindi indicato un approccio alla problematica della malattia (anzi, del malato, perché è ad esso che il medico rivolge la sua prima attenzione) tale da valorizzare al massimo le acquisizioni della scienza moderna, ma al tempo stesso aperto al contributo di altre tradizioni mediche, che hanno alla base una concezione dinamica ed olistica dell'essere vivente.

L'Autore è medico, ematologo, professore associato di Patologia Generale presso l'Università di Verona. Ha conseguito il Master in Biotecnologia presso l'Università di Cranfield (Inghilterra). La sua attività di ricerca scientifica ha riguardato principalmente i globuli bianchi e le piastrine, occupandosi di nuove metodologie analitiche e, in collaborazione con clinici e farmacologi, delle modificazioni della funzionalità cellulare in corso di varie patologie o per il trattamento con farmaci. È autore di oltre 120 pubblicazioni, la maggior parte delle quali su riviste internazionali. Sposato, ha tre figli. Oltre che di medicina, si interessa di filosofia della scienza ed è un amante della montagna.